

**Schwangerschaft, Geburtsverlauf und
Zustand des Kindes
nach Einnahme von Ovulationshemmern**

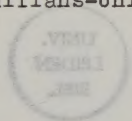
Klaus-Jürgen Fresenius

1977

Aus der geburtshilflichen und gynaekologischen Abteilung
des städtischen Krankenhauses München-Harlaching
Chefarzt: Prof. Dr. G. Döring

Schwangerschaft, Geburtsverlauf und Zustand
des Kindes nach Einnahme von Ovulationshemmern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Klaus-Jürgen Fresenius
Bad - Wiessee
1977

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Döring
Mittelschichtleiter: Prof. Dr. G. Döring
Dekan: Prof. Dr. W. Bogen
Tag der mündlichen Prüfung: 18.7.1977

DISSERTATION - LHM FOTODRUCK FRANK OHG
8 München 2, Gieselerstraße 16, Tel. 3 8 0 0 2 0



Berichterstatter: Prof. Dr. G. Döring
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 26.7.1977

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

III. METHODIK

1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

a. Allgemeines	1
b. Zielsetzung	2
c. Aufbau	3
d. Ergebnisse	4
e. Zusammenfassung	5
f. Literaturverzeichnis	6
g. Quellenverzeichnis	7
h. Tabellenverzeichnis	8
i. Abbildungsverzeichnis	9
j. Anlagenverzeichnis	10
k. Meinen Eltern	11

2. THEORETISCHE GRUNDLAGEN

a. Allgemeines	12
b. Zielsetzung	13
c. Aufbau	14
d. Ergebnisse	15
e. Zusammenfassung	16
f. Literaturverzeichnis	17
g. Quellenverzeichnis	18
h. Tabellenverzeichnis	19
i. Abbildungsverzeichnis	20
j. Anlagenverzeichnis	21
k. Meinen Eltern	22

3. METHODIK

a. Theoretische Grundlagen	23
b. Zielsetzung	24
c. Aufbau	25
d. Ergebnisse	26
e. Zusammenfassung	27
f. Literaturverzeichnis	28
g. Quellenverzeichnis	29
h. Tabellenverzeichnis	30
i. Abbildungsverzeichnis	31
j. Anlagenverzeichnis	32
k. Meinen Eltern	33

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK UND ALLGEMEINE PROBLEME	3
III. ERGEBNISSE	
1. <u>zur Anamnese</u>	
a. Alter	6
b. Parität	7
c. Aborte	10
2. <u>zur Pille</u>	
a. Präparat	11
b. Dauer der Einnahme	13
c. Abstand der letzten Pillenein- nahme zur letzten Periode	14
3. <u>zum Schwangerschaftsverlauf</u>	
a. Schwangerschaftsdauer	19
b. Gewichtszunahme während der Schwangerschaft	20
c. EPH-Gestose	21
d. Diabetes	25
e. PAP-SMEAR	26
f. Harnwegsinfekt	28
g. Anaemie	29
h. Varizen	30
i. Thrombosen	34
k. Abortus imminens	37
4. <u>zur Geburt</u>	
a. Vorzeitiger Blasensprung	38
b. Einleitungen	38
c. Placentaanomalien	39
d. Geburtsoperationen	41
e. Geburtsmechanische Probleme	43

5. <u>zum Kind</u>	
a. Mehrlinge	45
b. Gestationsalter (männlich und weiblich)	45
c. Geburtsgewicht	46
d. Apgar	47
d. Mißbildungen	47
d. Schicksal der Neugeborenen	54
6. <u>Aborte und perinatale Mortalität</u>	56
7. <u>Zum Wochenbett</u>	
a. Fieber	61
b. Verzögerte Rückbildung	61
c. Sek. Anaemie	62
d. Soarvulvitis	62

IV SONDERGRUPPEN

1. Diskussion der Pillenfehler und der durch Duogynon verursachten Blutungen	64
2. Diskussion der Gruppe, die nach Absetzen der Ovulationshemmer so- fort schwanger wurden	67
3. Diskussion der Gruppe, die die Ovula- tionshemmer 60 Monate und mehr einge- nommen haben	69

ZUSAMMENFASSUNG	72
-----------------	----

TABELLARISCHE ÜBERSICHT DER ERGEBNISSE	75
--	----

LITERATURVERZEICHNIS	77
----------------------	----

LEBENS LAUF	82
-------------	----

I. EINLEITUNG

Die durchschnittliche jährliche Wachstumsrate der Weltbevölkerung um ca. 2% ist eines der zentralen Probleme unseres Jahrhunderts. Hochrechnungen internationaler Organisationen, nach denen im Jahr 2000 6,3 Milliarden Menschen auf der Erde leben werden, ließen ebenso wie der Wunsch, die Zahl der gefährlichen kriminellen Abtreibungen zu senken, Gynaekologen in aller Welt nach einem sicher wirkenden Kontrazeptivum forschen. Neben Sicherheit wurden vor allem möglichst einfache Praktikizierbarkeit und wenige, möglichst selten auftretende unerwünschte Wirkungen von dem empfängnisverhütenden Mittel gefordert.

Seit 1956 glaubt man in den von PINKUS erprobten hormonalen Kontrazeptiva die Therapie der Wahl gefunden zu haben. Die Frage nach der Beeinflussung einer nachfolgenden Schwangerschaft nach Absetzen des Mittels mußte zunächst ungeklärt bleiben. So kommt Anne-Marie DURANT-WEVER 1959 zu dem Schluß, daß eine Unschädlichkeit der sich zu jener Zeit im Handel befindlichen empfängnisverhütenden Mittel bestätigt werden kann. Sie läßt jedoch offen, "ob sich dasselbe späterhin für oral einzunehmende chemische Mittel sagen lassen kann. Die Wunderpille, die in den vielen Kreisen als das ideale empfängnisverhütende Mittel betrachtet wird, ist erst im Kommen." Heute benutzen in der Bundesrepublik etwa 32% aller Frauen im fertilen Alter diese "Wunderpille". Da etwa ein Viertel der Patientinnen hormonale Kontrazeptiva vor Eintritt einer Schwangerschaft anwenden, wollen sie vom Arzt vor allem folgende Fragen beantwortet haben:

1. Wie lange dauert es im allgemeinen nach Absetzen der "Pille", bis ich schwanger werde?
2. Wird sich der Schwangerschaftsverlauf und die Geburt von den ohne Pille üblichen unterscheiden?
3. Wird das Kind normal sein?

Ich sehe es als meine Aufgabe, in dieser Arbeit einen Beitrag zur Beantwortung dieser Fragen zu leisten, indem ich Literatur zusammenstelle und diese um Ergebnisse aus der gynaekologischen Abteilung des Harlachinger Krankenhauses erweitere.

II. METHODIK UND ALLGEMEINE PROBLEME

In der Zeit von November 1973 bis August 1975 wurden 11 026 "grüne Karten" der geburtshilflichen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Harlaching durchgesehen. Auf diesen Karten werden durchschnittlich drei Untersuchungen während der Schwangerschaft, sowie stichwortartig Geburtsverlauf und Zustand von Mutter und Kind bis zu deren Entlassung nach ca. 8 Tagen aus stationärer Behandlung dokumentiert. Bei dem Patientengut handelt es sich um Allgemein-, das heißt Kassenpatienten der Schwangerenberatung der geburtshilflichen Abteilung. Sie sind von ihrer Nationalität, Religion und sozialer Herkunft sehr heterogen. Ein relativ hoher Anteil an Ausländern fällt auf.

Bei 1108, also bei 10,05% des Gesamtpatientengutes war angegeben, daß sie orale Antikonceptiva eingenommen haben (26,9% bei Haller; 38,22% bei Peterson). 116 konnten nicht berücksichtigt werden, da bei ihnen entweder nur "Pille" beziehungsweise der Firmenname des Präparates ohne Termine und Dauer der Einnahme vermerkt waren (84 Patienten) oder aber die Patienten nach den Schwangerschaftsuntersuchungen nicht im Hause entbunden haben (32 Patientinnen). Um wieder die Zahl Tausend zu erhalten, wurden 6 Patientinnen, die nach August 1975 entbunden wurden, in die Statistik mit einbezogen.

Der überraschend geringe Anteil der "Pilleneinnehmer" läßt sich erstens damit erklären, daß die Ärzte erst in den letzten Jahren eine genauere "Pillenanamnese" bei den Schwangerschaftsuntersuchungen erheben; zweitens wird auch der relativ hohe Anteil an ausländischen

Patientinnen, die den Ovulationshemmern (vor allem aus religiösen Gründen) zurückhaltend gegenüberstehen, eine Rolle spielen. Inwieweit auch die Sozialgruppierung der Patientinnen, die in diesem Fall hauptsächlich der sogenannten Unter- und Mittelschicht angehören, das Ergebnis beeinflußt, ist schwer zu objektivieren.

Um eine Kontrollgruppe zu erhalten, wählten wir aus dem selben Patientengut 500 aus, bei denen aus der "grünen Karte" n i c h t hervorgeht, daß sie jemals orale Antikonzeptiva genommen haben. Nicht bei allen war dies jedoch wörtlich vermerkt, so daß wir nicht sicher ausschließen können, daß in dieser Gruppe einige sind, bei denen es lediglich vergessen wurde, anamnestische Angaben über eine frühere "Pilleneinnahme" zu machen. Um eine ebenso breite Streuung wie bei den "Pillenpatienten" zu erhalten, wurden aus der alphabetisch angeordneten Kartei willkürlich jeweils die Hälfte eines Anfangsbuchstabens ohne "Pille" ausgewählt. Auf weitere Übereinstimmung in Alter oder Parität wurde verzichtet.

Retrospektive statistische Studien bieten immer Anlaß zu skeptischer Betrachtung, darin macht die vorliegende Arbeit keine Ausnahme. Die untersuchte Gruppe und die Kontrollgruppe wurden nach unterschiedlichen Kriterien ausgewählt. Bei den Angaben über die oralen Kontrazeptiva war man auf Befragen der Patienten angewiesen, und somit abhängig von der Genauigkeit ihres Gedächtnisses. Die Untersuchungen wurden von verschiedenen Ärzten ausgeführt, denen die Fragestellung dieser Arbeit unbekannt war. So ist die Beurteilung einzelner Beobachtungen, wie zum Beispiel Ödemen oder

Varizen individuell verschieden. Auch die Genauigkeit der Anamnesenerhebung unterliegt Schwankungen, die nicht berücksichtigt werden können. Eine Angabe über die Rauchgewohnheiten der Patienten vor und während der Schwangerschaft fehlt auf den Karteikarten, ebenso fehlen Angaben darüber, ob die eingetretene Schwangerschaft geplant war oder nicht und welche antikonzeptiven Maßnahmen zwischenzeitlich verwendet wurden. Eine Differenzierung zwischen Patienten, die orale Kontrazeptiva aus therapeutischen und solchen, die sie zur Empfängnisverhütung nahmen, wurde nicht vorgenommen.

Da die Patientinnen neben ihrer hausärztlichen Schwangerschaftsbetreuung die Klinik zur Schwangerschaftsuntersuchung unterschiedlich häufig aufsuchen, differiert die Anzahl der Untersuchungen zwischen 1 und 10 bei einem Mittel von 3.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren glauben wir dennoch, eine statistisch relevante Aussage machen zu können. Die Ergebnisse wurden, falls dies notwendig erschien, nach dem Prinzip zweier Wahrscheinlichkeiten aus alternativen normal verteilten Grundgesamtheiten auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ geprüft. SCHAICH Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Anzahl der Patienten und nicht auf die Zahl der behandelten Zyklen.

III. ERGEBNISSE

1. Zur Anamnese

- a) Ein erster wichtiger Punkt bei der Erhebung der Anamnese ist das Alter der Patientin. Wir berechneten das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der letzten Periode. Die Gruppe mit oralen Kontrazeptiva hatte ein Durchschnittsalter von 26,6 Jahren. Die älteste Patientin war 46, die jüngste 16 Jahre alt. Die Patientinnen der Kontrollgruppe waren durchschnittlich 26, maximal 38 und minimal 15 Jahre alt. Überraschender Weise betrug der Anteil der über 30-Jährigen in der Kontrollgruppe mit 23,6% sogar um 0,9% weniger als der der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva, bei denen nur 22,7% zu den älteren Erstgebärenden gehörten. Auch beim Durchschnittsalter der Erstgebärenden ist der Unterschied mit 25,4 Jahren der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva zu dem von 24,5 Jahren der Kontrollgruppe überraschend gering. Bei Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, betrug das Durchschnittsalter 26,2 bei den oralen Kontrazeptiva-Patienten und 26,4 bei den Patienten der Kontrollgruppe.

Ein Durchschnittsalter von nur 25,3 Jahren gibt BANKS bei nur 25 Patienten mit oralen Kontrazeptiva an. RICE WRAY berichtet bei einer Untersuchungsgruppe von 315 Frauen von einem Durchschnittsalter von 27,4 Jahren. Die Parität seiner Patientinnen betrug jedoch durchschnittlich 5,1, während die Patientinnen unserer Untersuchungsgruppe mit oralen Kontrazeptiva durchschnittlich nur 0,8 mal, die ohne Pille gar nur 0,7 mal schwanger waren. Häufig werden Schwierigkeiten bei der Geburt und Mißbildungen beim Kind bei Frauen mit Antikonzeptiva auf das höhere Durchschnitts-

alter zurückgeführt, was sich bei uns nicht bestätigte. Es verblüfft zunächst, daß der Anteil der über 30-Jährigen bei der Kontrollgruppe sogar etwas niedriger ist, das kann aber bei deren willkürlicher Auswahlmethode nur als Tendenz gewertet werden. Entscheidend ist das Durchschnittsalter der Erstgebärenden. Daß die Kontrollgruppe nur 0,9 Jahre jünger war als die Patienten mit oralen Kontrazeptiva ist ein weiterer Beweis gegen die oben behauptete These. Doch kommt dem Ergebnis dennoch eine gewisse Signifikanz zu, wenn man die 0,9 Jahre auf die bis dahin nur etwa 9 fertilen Jahre der Patientinnen bezieht. Daß RICE WRAY ein höheres Durchschnittsalter errechnet, ist wohl auf die wesentlich höhere Parität ihrer mexikanischen Patientinnen zurückzuführen. Da auch das Durchschnittsalter der Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, mit 0,2 Jahren nur gering differiert, kann man auch hier nicht das höhere Alter der Frauen mit oralen Kontrazeptiva als Grund für unterschiedliche Verteilungen von Mißbildungen anführen.

- b) " Die alte Beobachtung, daß die Ordnungsziffer für die perinatale Mortalität des Kindes von Bedeutung ist " (KÄSER ZANDER) wurde von vielen Statistiken bestätigt. Zwischen den beiden Gruppen unseres Patientengutes ergab sich nur ein Unterschied von durchschnittlich 0,1 Schwangerschaften, die die Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva mehr hatten als die Kontrollgruppe (0,8 / 0,7), wobei sie sich folgendermaßen aufgliedert:

	mit oralen Kontrazeptiva	Kontrollgruppe
I. Para	48,6%	50,2%
II. Para	35,2%	36,0%
III. Para	11,4%	10,2%
IV. und mehr Para	4,8%	3,6%

Tabelle 1

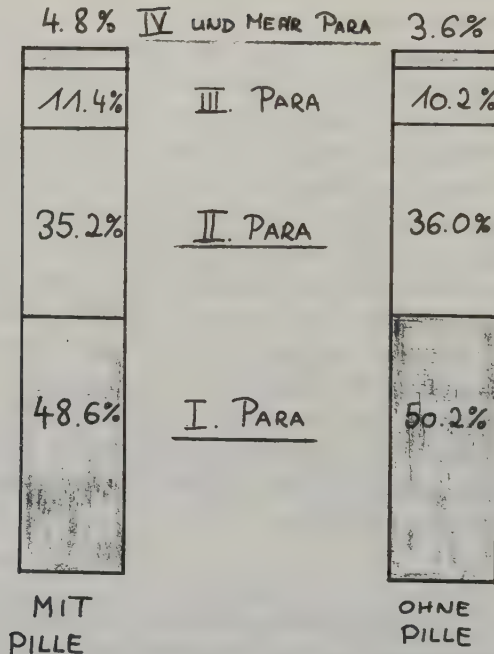


Abb. 1

Abbildung 1

Prozentuale Verteilung der Parität zwischen der Gruppe mit Pille und der Kontrollgruppe. Es besteht kein signifikanter Unterschied.

Für die Tatsache, daß das Geburtsrisiko bei der 2. Geburt am geringsten ist, während es bei der Erstgebärenden um 5% höher ist und bei der Dritt- und Mehrgebärenden ebenfalls ansteigt, konnten wir keinen Hinweis finden. So entsprach die Verteilung der Paritäten bei den Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, in etwa der des Gesamtpatientengutes.

	mit oralen Kontrazeptiva	Kontrollgruppe
I. Para	46,4%	54,5%
II. Para	39,1%	30,3%
III. Para	11,5%	9,0%
IV. und mehr Para	2,9%	6,0%

Tabelle 2

Von den 13 Patienten mit oralen Kontrazeptiva, die einen Abort hatten, waren 46,1% Erstgebärende, 30,7% Zweitgebärende und 15,4% Drittgebärende. Eine Patientin (7,7%) war ein viertes Mal schwanger.

PETERSON berichtet in seiner Studie "Pregnancy Following Oral Contraceptiv Therapie" von einem höheren Prozentsatz von Nulli-, Erst-, und Zweitparas und einem niedrigeren Prozentsatz Dritt- und Mehrparas in der Gruppe, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben im Gegensatz zu seiner Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis, das man eigentlich erwartet, konnten wir nicht finden.

c) MARTIUS akzeptiert einen Quotient Abort : Geburt von 1:4. Den Abortus criminalis sieht er zahlenmäßig als bedeutendste Ursache einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung an. In Großstädten müßte angenommen werden, daß über zwei Drittel aller Fehlgeburten auf einer Abtreibung beruhen. Über die veränderte Situation nach der Neufassung des § 218 in der Bundesrepublik sind noch keine umfassenden Statistiken vorhanden. Von den oralen Kontrazeptiva erhoffte man sich eine Abnahme des Abortus artificialis. MÜLLER-RABE zitiert Angaben des Statistischen Bundesamtes, nach denen 1961 1 012 687 Geburten und 3 842 kriminelle Abtreibungen registriert wurden, 1969 dagegen auf 913 149 Geburten nur 1 005 kriminelle Abtreibungen trafen. Ein Zusammenhang mit der weiteren Verbreitung der oralen Kontrazeptiva erscheint wahrscheinlich.

Bei unseren Untersuchungen hatten 169 = 16,9% der Patienten einen oder mehrere Aborte in der Anamnese angegeben, während bei der Kontrollgruppe bei 77 = 15,4% der Patienten Aborte zu erfragen waren. Von den 169 hatten 79,3% einen, 15,4% zwei und 5,3% drei oder mehr Aborte, während von den 15,4% der Kontrollgruppe 85,7% erste, 11,7% zweite, und 2,6% dritte oder weitere Aborte waren (siehe Abbildung 2). Dieses überraschende Ergebnis ist nicht relevant, da wir nicht sagen können, um welche Art von Aborten es sich gehandelt hat und ob sie sich schon vor Beginn des Gebrauchs von oralen Kontrazeptiva ereigneten.

c. Zur "Pille"

Bei nur 53,6% der Patientinnen war der Präparatname der Kontrazeptiva angegeben, während bei den verbleibenden 46,4% lediglich "Pille" verzeichnet war. Von 536 Patientinnen, bei denen der Präparatname bekannt ist, nahmen 90,4% Einphasenpräparate und 9,6% Zweiphasenpräparate.

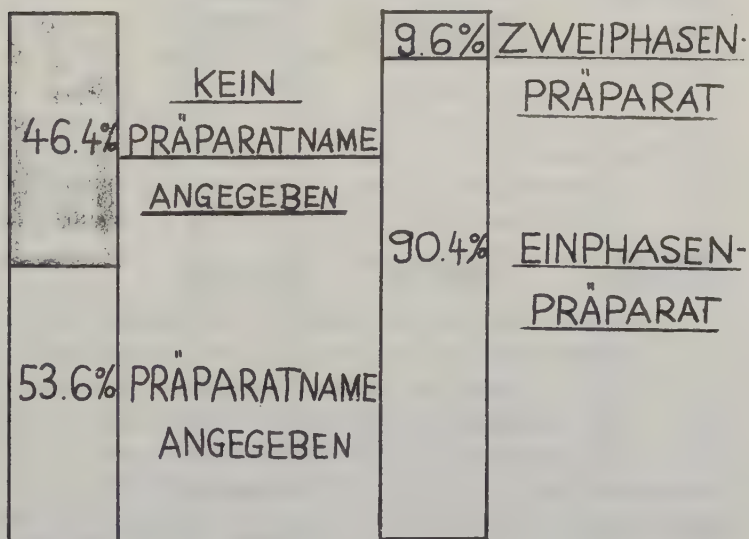


ABB. 2a

ABB. 2b

Abbildung 2a
Nur bei 53,6% der Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva war der Präparatname angegeben, während bei 46,4% lediglich Pille vermerkt war.

Abbildung 2b
90,4% der Patientinnen bei denen der Präparatname angegeben war nahmen Einphasenpräparate, 9,6% Zweiphasenpräparate.

Von den Patientinnen mit Pille gaben 16,9% in der Anamnese an, bereits einen Abort gehabt zu haben; in der Gruppe ohne Kontrazeptiva waren es 15,4%. 0,8% der Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva gaben in der Anamnese eine Totgeburt an, während es bei der Kontrollgruppe nur 0,2% waren.

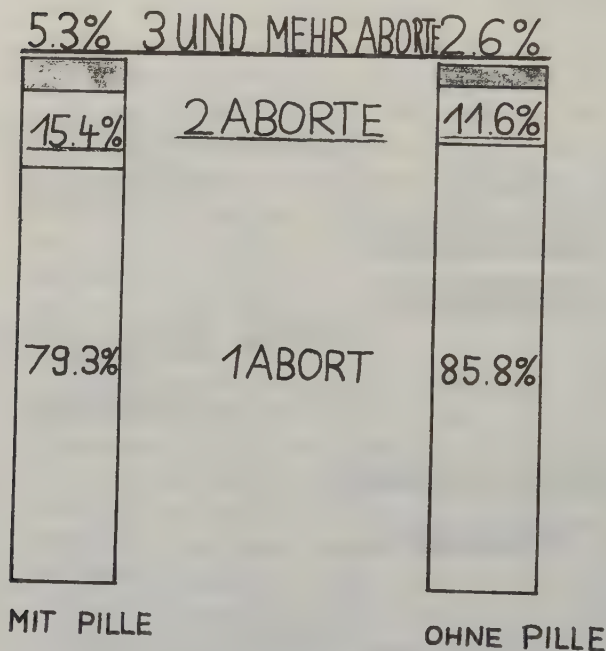


ABB. 3

Abb. 3

Die Anzahl der Aborte, die in der Anamnese angegeben wurden war in beiden Gruppen annähernd gleich

Bei 69 Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, war bei 36 der Präparatname angegeben (entspricht 52,2%). Von diesen 36 haben 91,7% Einphasen-Kombinationspräparate, 8,3% Zweiphasenpräparate eingenommen. Von 23 Patientinnen mit Aborten, Totgeburten und Post partum Sterblichkeit konnten nur 13 den Namen des Präparates nennen, davon hatten 76,9% Einphasenpräparate und 23,8% Zweiphasenpräparate genommen. Da diese Ergebnisse mit denen des Gesamtkollektivs übereinstimmen, konnten wir nicht finden, daß von einem der Kontrazeptionsarten eine auffällige Mißbildungs- oder perinatale Mortalitätsrate verursacht wurde. Auch BANKS schreibt in seiner Arbeit "Pregnancy and Progency after Use of Progestin - like Substances for Contraception": " We were impressed by the fact that the particular type of Centraceptive pills used seemed to have no effect on the end result".

2b)

Von welchem Zeitpunkt an die Patientinnen orale Kontrazeptiva eingenommen haben, war nur bei 59,2% vermerkt. Falls nur das Jahr angegeben war, in welchem mit oralen Kontrazeptiva begonnen wurde, nahmen wir dies mit 12 Monaten an. Insgesamt nahmen die 592 Patientinnen, von denen wir vollständige Angaben hatten, 16 106 Zyklen lang orale Kontrazeptiva ein, was einer durchschnittlichen Zahl von 27,2 Zyklen pro Patientin entspricht. 86 (14,5%) von den 592 haben weniger als 6 Monate, 200 (33,8%) mehr als 36 Zyklen von den oralen Kontrazeptiva Gebrauch gemacht. Eine Einnahme von 5 Jahren und länger wurde von 54 (9,1%) der 592 Patienten berichtet. Die kürzeste beobachtete Einnahmedauer betrug 1 Monat, die längste 120 Monate. Da "Pillenpausen" nur sehr selten vermerkt waren, müssen wir annehmen, daß sie im allgemeinen nicht erfaßt wurden. Deshalb haben wir sie nicht berücksichtigt.

Die starke Diskrepanz der durchschnittlichen Pilleneinnahmedauer unseres Patientengutes zu den 187 Patienten, von denen PETERSON 1969 berichtet - bei ihm haben 42% 1-6 Monate und nur 4% länger als 36 Monate orale Kontrazeptiva eingenommen - erklären wir hauptsächlich mit dem frühen Erscheinungsdatum.

2c)

Die Angst vor einer nach Absetzen von Ovulationshemmern auftretenden Sterilität ist noch heute ein Grund für skeptische Zurückhaltung vieler Patientinnen den oralen Kontrazeptiva gegenüber. Eine solche Meinung wurde unter anderen von KNAUS 1968 publiziert. WHITELOW berichtet von einer in seltenen Fällen länger währenden Amenorrhoe, die aber in erster Linie junge Patientinnen betrifft, die schon vor Anwendung der Pille labile Zyklusverhältnisse hatten.

Die Angaben, die wir über den Abstand zwischen letzter Periode und dem letzten Monat der Einnahme von oralen Kontrazeptiva machen können, müssen unter dem Vorbehalt betrachtet werden, daß wir keinerlei Angaben über zwischenzeitlich benützte empfängnisverhütende Maßnahmen haben. Wir können auch nicht beurteilen, ob es sich bei den registrierten Schwangerschaften um "geplante" oder "zufällige" handelt.

Bei 26 Patientinnen konnten wir wegen mangelnder Angaben keine Aussage über den Abstand zwischen letzter Pilleneinnahme und letzter Periode machen. Die verbleibenden 974 Frauen hatten durchschnittlich 5,1 Monate nach Absetzen der Pille ihre letzte Periode. GLENN gibt in seiner Arbeit durchschnittlich 5,8 Monate bis zum Eintreten einer Schwangerschaft an. 57,3% der Frauen waren nach drei Monaten oder weniger schwanger, 12,1% benötigten dazu 12 Monate und mehr.

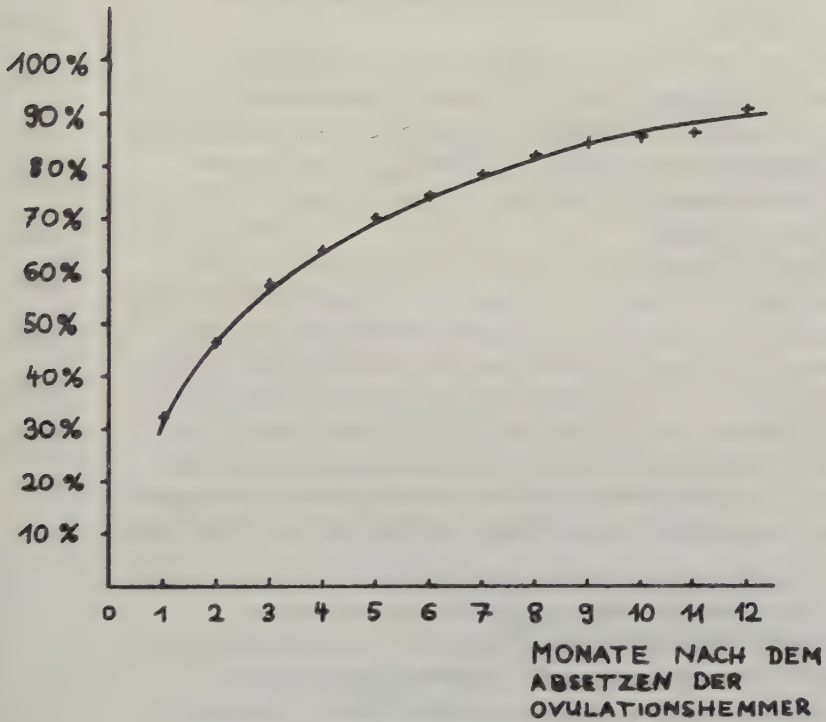


ABB. 4

Abbildung 4

Konzeptionsrate von 974 Frauen nach Absetzen der Pille. 3 Monate nach Absetzen der Ovulationshemmer waren 57,5% der Frauen schwanger.

Da die Kurve sehr ähnlich wie die des Royal College of General Practitioners verläuft, wo 2291 Frauen mit nachgewiesener Fertilität erfaßt wurden, die die Pille absetzten, weil sie sich ein Kind wünschten, gehen wir auch davon aus, daß ein Großteil der Patientinnen aus demselben Grund die Einnahme der Pille beendete.

22,8% (200 Patientinnen) haben die Pille länger als 24 Monate genommen, auch sie wurden durchschnittlich nach 5,1 Monaten schwanger, was in etwa den Ergebnissen von PETERSON entspricht, der ebenfalls feststellte, daß die Einnahmedauer die anschließende Fertilität nicht beeinflußt.

Bei den 227 Frauen der untersuchten Gruppe, die 30 Jahre und älter waren, betrug der durchschnittliche Abstand zwischen letzter Pilleneinnahme und letzter Periode 7,1 Monate. Während bei der Gesamtgruppe 90,6% der Frauen nach 12 Monaten schwanger waren, waren es nur 75,8% bei den 30-Jährigen und Älteren. Dieses Ergebnis entspricht auch den Angaben von ROBINSON, bei dem nach 12 Monaten 90% der Frauen unter 30 schwanger waren, während es bei den über 30-Jährigen nur 80% waren.

Die relativ hohe Rate von Schwangerschaften einen Monat nach Absetzen der Pille ließ an ein sogenanntes "Rebound Phänomen" denken, das auch zur Behandlung von Infertilität genutzt werden könnte. So schreibt GOLDZIEHER von 80% Schwangerschaften nach 4 Monaten ohne orale Kontrazeptiva, wenn die Frauen die Pille absetzten um schwanger zu werden. Während RICE WRAY in einer Studie an 321 Frauen berichtet, daß 85,6% aller Schwangerschaften während der ersten drei Monate nach Unterbrechnung der Medikation auftraten. Diese Tatsache beweist, daß sich die Fertilität nach Unterbrechung der Medikation sehr rasch wiederherstellt. DÖRING schreibt 1964: "Da nach Absetzen einer mehrmonatigen Ovulationshemmung die Gonadotropinsekretion im Sinne eines Rebound-Effektes überschießend erfolgt,

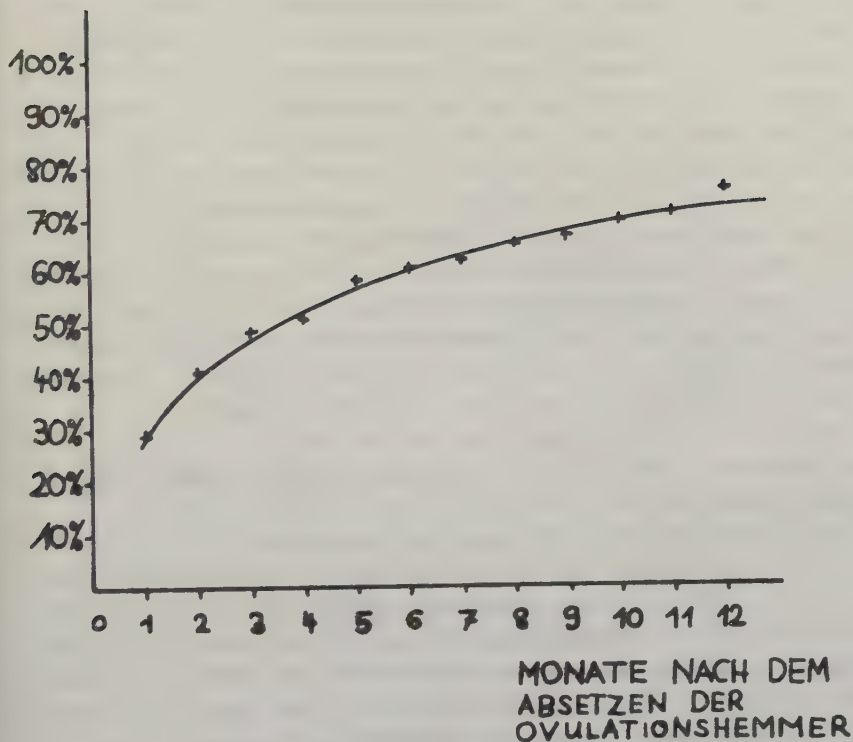


ABB. 5

Abb. 5

Konzeptionsrate in Abhängigkeit von der Zeit nach Absetzen der Pille bei 227 Frauen, die 30 Jahre und älter sind.
Drei Monate nach Absetzen der Ovulationshemmer waren 48,5 der Frauen schwanger

so hat man folgerichtig diesen Effekt zur Verbesserung der Konzeptionschancen bei Frauen mit Gelbkörperschwäche benutzt." Bei BANKS et al. wurden im ersten Monat nach Absetzen der Pille 37% der 75 Patientinnen schwanger, während es nach Absetzen von chemischen und mechanischen Kontrazeptiva nur 34% waren. In der Studie von BANKS waren nach drei Monaten 66% der Patientinnen schwanger. Zu ähnlichen Ergebnissen wie BANKS kommt auch TIETZE, bei dem 39% der "Pillenpatienten" im ersten Monat nach Absetzen schwanger wurden, während es bei den mechanischen Kontrazeptiva nur 34% waren. Die widersprüchlichen Meinungen über das Rebound-Phänomen spiegeln sich deutlich in der von HALLER zitierten Befragung des "Internationalen Forum", in der sich namhafte Wissenschaftler von "ja" über "möglich aber selten" und "zweifelhaft" bis hin zu "nein" zu diesem Phänomen äußern. Die WHO berichtet 1966 in einer zusammenfassenden Studie über die "Clinical Aspects of Oral Gestagens", daß die Steigerung der Fertilität der Frauen nach Absetzen der Medikation nicht signifikant gewesen sei, und ein Beweis eines sogenannten Rebound-Effektes bei zuvor unfruchtbaren Frauen nicht genügend bewiesen sei. WATTS et al. kommen zu dem Schluß, daß Patientinnen nach Absetzen der Behandlung nicht mehr Schwierigkeiten haben, schwanger zu werden als zuvor. GESENIUS schreibt lediglich, auch er habe mehrfach erfolglos auf den Rebound-Effekt gewartet. MEARS kommt in ihrem ausführlichen Vortrag 1967 in Venedig zu dem Schluß, "that there is no decrease in fertility and every evidence that the entire reproductive tract returns promptly to normal with no harmful effect on the pituitary/ovarian axis. There is however, no convincing evidence of any real increase in fertility in normal or infertile women following of ovulation wether short or long term."

Auch aus unserem Zahlenmaterial geht hervor, daß die Ergebnisse im Bereich der allgemeinen Norm liegen und kein Hinweis für die Abnahme der Fertilität nach Einnahme von oralen Kontrazeptiva besteht. Die Abnahme der Fertilität der über 30-Jährigen ist auf das Alter der Mutter und nicht die zuvor eingenommenen Ovulationshemmer zurückzuführen. Die Vermutung, daß eine Schwangerschaft in den ersten drei Monaten nach Absetzen oraler Kontrazeptiva zu einer erhöhten Mißbildungsrate führt, wird in der Sondergruppe derer, die sofort nach Beendigung der Therapie schwanger wurden, behandelt. Auch die 16 Fälle, die während der Einnahme von Ovulationshemmern schwanger wurden, sollen an anderer Stelle besprochen werden.

3. Zum Schwangerschaftsverlauf

"Man hat zeigen können, daß die Müttersterblichkeit und die perinatale Mortalität um so niedriger liegen, je intensiver die Schwangerenbetreuung ist." (SCHMIDT-MATTHIESEN) Bei unseren Patientinnen wurde die Schwangerenbetreuung hauptsächlich von einem niedergelassenen Arzt durchgeführt. Die Frauen kamen lediglich durchschnittlich 3 mal zu einer Schwangerschaftsuntersuchung zu uns in die Klinik, wo sie dann auch entbunden wurden. In diesem Kapitel werden nur die Aufzeichnungen der Untersuchungen unserer Klinik ausgewertet.

3a)

Zunächst berechneten wir die Schwangerschaftsdauer mit dem Gravidarium nach ESCHER UND KÄTSCH. Man geht dabei von der letzten Periode aus und nimmt die Dauer der Schwangerschaft mit 280 Tagen an. MARTIUS räumt eine physiologische Schwankungsbreite von ± 14 Tagen ein. Er gibt an, daß 80% aller Kinder zwischen der 39. und 42. Woche post menstruatium geboren werden.

ESCHER und KÄTSCHE zeichnen einen Spielraum von der 39. bis zur 44. Woche für den möglichen Geburtstermin in ihrem Gravidarium ein. In jedem Fall kommt diesen Berechnungen nur statistische Bedeutung zu, da die Zuverlässigkeit der Angaben der Patientinnen naturgemäß stark differieren.

Wir erhielten eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer der Frauen mit oralen Kontrazeptiva von 277,6 Tagen post menstruatim, während die Kontrollgruppe 280,7 Tage schwanger war.

7,6% der "Pillengruppe" und 8,6% der Kontrollgruppe waren weniger als 266 Tage (39 Wochen) schwanger, während 2,1% der "Pillengruppe" und 1,2% der Kontrollgruppe eine längere Schwangerschaftsdauer als 304 Tage (44 Wochen) hatten. Der Unterschied ist nicht signifikant.

3b)

Das Körpergewicht soll bei jeder Schwangerschaftsuntersuchung bestimmt werden. Es gibt wesentliche Hinweise auf die Entwicklung des Kindes und weist bei übermäßigem Anstieg vorellem in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf zunächst noch okulte Ödeme, im Extremfall auf eine drohende Eklampsie hin. MARTIUS betrachtet eine Gewichtszunahme von 8,5 - 12,5 kg während der Schwangerschaft als physiologisch, dabei kommt einer normalen Ödematisierung ein Anteil von 4-5 kg zu.

Eine häufig diskutierte Nebenwirkung der oralen Kontrazeptiva ist ebenfalls die Gewichtszunahme. Man führt sie auf die Wasser retinierende Wirkung der Östrogene, sowie auf den anabolen Effekt der Gestagene zurück. (McDONOUGH) Auch ein nicht näher definierter psychischer Faktor, der den Appetit beeinflusst, wird diskutiert (WHO 1966) Bei einer unterschiedlichen Prozentzahl von Frauen wurde jedoch eine Gewichtsabnahme registriert. (u.a. HALLER, HAUSER) In einer überzeugenden Doppel-Blind-Studie kommt GOLDZIEHER zu der Auffassung, daß die Gewichtszu- und abnahmen in derselben Häufigkeit in der

- 66 -

mit Placebo behandelten Gruppe auftraten.

Unsere Ergebnisse:

Die durchschnittliche Gewichtszunahme von 959 Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva betrug 11,5kg; 486 Frauen der Kontrollgruppe nahmen während der Schwangerschaft 11,4kg zu. 12,0% der "Pillengruppe" und 14,2% der Kontrollgruppe hatten mehr als 15 kg Gewichtszunahme, ($d = 1.645$) und 2,6% der untersuchten Patientinnen hatten im Gegensatz zu 3,1% der Kontrollgruppe weniger als 5kg zugenommen. Das Ergebnis der ersten Teilgruppe ist statistisch nicht signifikant, in der zweiten Teilgruppe gehen auch Aborte und Frühgeburten ein und bei normaler Schwangerschaftszeit muß man an der Richtigkeit der angegebenen Zahlen zweifeln. Es läßt sich also kein Zusammenhang zwischen einer vorhergehenden Einnahme von Kontrazeptiva und einer ungewöhnlichen Gewichtszunahme während der Schwangerschaft sehen.

3c)

Gestosen sind schwangerschaftsspezifische Erkrankungen. Sie sind durch die Schwangerschaft ursächlich bedingt und kommen nicht außerhalb der Schwangerschaft vor (PSCHYREMBEL). Man unterscheidet zwischen Frühgestosen, deren wichtigste die Hyperemesis Gravidarum ist, und der Spätgestose, der sogenannten EPH Gestose. Hypertonie, Proteinurie und Ödeme bilden die Symptomtrias der EPH Gestose. Die EPH Gestosen werden wiederum in monosymptomatische, polysymptomatische, schwere EPH Gestosen, drohende Eklampsie und die Eklampsie unterteilt. Bei der Eklampsie treten zu den oben beschriebenen Symptomen zentralnervöse Erscheinungen in Form von tonisch-klonischen Krämpfen auf. Außerdem werden die Gestosen in sogenannte essentielle Gestosen und Pfiropfgestosen unterschieden. Bei ersteren geht man davon aus, daß sie erstmals im Verlauf der Schwangerschaft

auftreten, während man bei Pfortpfgestosen von einer Disposition in Form einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden chronischen Nierenaffektion oder eines Hypertonus spricht (SCHMIDT-MATTHIESEN).

MARTIUS berichtet, daß die Häufigkeit der Gestosen in der Literatur zwischen 3,6 und 24% angegeben wird. In Deutschland könne man mit einer Frequenz von 5-8% Spätgestosen und mit 0,05% bis 0,1% Eklampsien rechnen.

In unserem Patientengut wurden weder in der "Pillen-Gruppe" noch in der Kontrollgruppe eklamptische Anfälle während oder nach dem Geburtstermin beobachtet. Insgesamt wurde bei 3,1% der Frauen mit oralen Kontrazeptiva und bei 4,4% der Kontrollgruppe eine Spätgestose berichtet. Der Unterschied ist signifikant.

GIROTTI fand dagegen Spätgestosen nach Anwendung von oralen Kontrazeptiva um ein Mehrfaches erhöht.

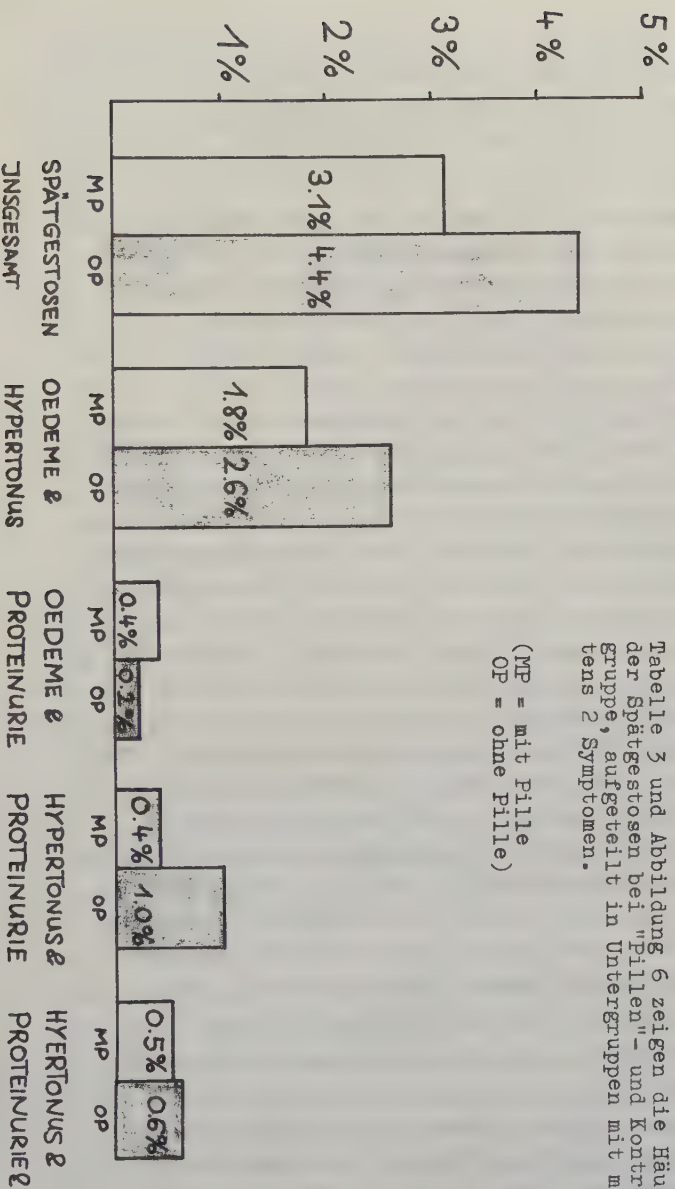
Wir haben unter "Gestosen" nur solche Schwangere gerechnet, bei denen mindestens zwei der drei Symptome Ödeme, Proteinurie und Hochdruck beobachtet wurden. Wobei der Blutdruck höher als 130/80 mm Hg sein mußte, die Proteinurie mindestens 0,3g Eiweiß zu betragen hatte und die Ödeme auch im Liegen bestehen bleiben mußten. Dabei erhielten wir folgendes Ergebnis:

	Mit "Pille"	Ohne "Pille"
Oedeme und Hochdruck	1,8%	2,6%
Oedeme und Proteinurie	0,4%	0,2%
Hochdruck und Proteinurie	0,4%	1,0%
Alle drei Symptome	0,5%	0,6%
Insgesamt Spätgestosen	3,1%	4,4%

Tabelle 3

Tabelle 5 und Abbildung 6 zeigen die Häufigkeit der Spätgestosen bei "Pillen"- und Kontrollgruppe, aufgeteilt in Untergruppen mit mindestens 2 Symptomen.

(MP = mit Pille
OP = ohne Pille)



Zusammenfassend kann man sagen, daß Spätgestosen nach vorheriger Pilleneinnahme nicht vermehrt auftreten. Eher wäre nach unseren Ergebnissen ein gegenteiliger Effekt nicht auszuschließen.

Da häufig erhöhte Blutdruckwerte ohne jede weitere Symptomatik einer Spätgestose auftraten und die Frage, ob orale Kontrazeptiva den Blutdruck beeinflussen, sehr umstritten ist, möchten wir diesen Punkt in einem gesonderten Kapitel behandeln. WOODS glaubt in einer Studie an 6 Fällen, es sei zwar unwahrscheinlich, daß der Hypertonus eine häufige Komplikation der oralen Kontrazeptiva darstellt, doch könnten einzelne Patienten unter oralen Kontrazeptiva einen Hochdruck entwickeln. Mc. DONOUGH führt den nach seiner Ansicht Blutdruck steigernden Effekt der Pille auf die Östrogenkomponente zurück, wobei auch er vermutet, daß dabei dispositionelle Faktoren von Bedeutung sind. HALLER führt Blutdruckveränderungen bei Anwendung der üblichen Dosierung nicht auf die Ovulationshemmung zurück. Er bringt die bei disponierten Frauen unter der Behandlung entwickelte Hypertonie mit einer Störung im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in Zusammenhang. Dem widerspricht HUNSTEIN, der die Vermehrung des Angiotensinogens, Aldosterons und Renins bei Frauen, die unter der Einnahme von Ovulationshemmern eine Hypertonie entwickelten, nicht als hinreichende Erklärung dafür akzeptierte, daß eine vermehrte Produktion dieser Stoffe auch bei Frauen ohne Hypertonie gefunden wurde. Auch GOLDZIEHER konnte keinen durch die Pille verursachten Aufwärts- oder Abwärtstrend zeigen.

Wenn man also davon ausgeht, daß der Hochdruck das Hauptsymptom der Schwangerschaftsspätgestose ist, und der Einfluß der oralen Kontrazeptiva auf den Blutdruck von nicht Schwangeren sehr fraglich ist, so erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß die vor der Schwangerschaft

eingenenommen oralen Kontrazeptiva den Blutdruck während der Schwangerschaft beeinflussen. Einen Blutdruck von über 130/80 hatten bei unserem Patientengut in der Gruppe mit Pille 13,4% (134 Patienten), während es in der Kontrollgruppe 18,2% (91 Patienten) waren. Eine Aufteilung ergibt in der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva 1,7% (17 Patienten) mit RR über 130/80, 7,6% (76 Patienten) mit RR über 140/90 und 4,1% mit RR über 150/100. In der Kontrollgruppe lag der Druck bei 5,4% (27 Patienten) über 130/80, bei 9,0% (45 Patienten) über 140/90 und nur 3,8% der Patienten hatten Werte von über 150/100. Auch die Patientinnen wurden mit einbezogen, bei denen die genannten Werte nur einmal während der Untersuchungen festgestellt wurden. Es wurde nur der höchste Wert gerechnet. Statistisch signifikant ist nur der Unterschied beider Gruppen, wenn sämtliche Werte über RR 130/80 gerechnet werden. Dieses Ergebnis ist jedoch auf Grund der Auswahlmethode von geringer klinischer Bedeutung, während der wichtige Vergleich derer, die RR-Werte über 150/100 hatten, keinen statistisch signifikanten Unterschied erbringt. Wir können also feststellen, daß sich bei unseren Untersuchungen kein Hinweis dafür fand, daß die Einnahme von oralen Kontrazeptiva vor der Schwangerschaft die Häufigkeit des Auftretens von Blutdruckwerten über 140/90 beeinflusst.

3d)

Daß unter den Streßbedingungen einer Schwangerschaft ein Prädiabetes in einen latenten Diabetes übergeführt werden kann, ist eine schon seit langem bekannte Tatsache. KNICK. Ob nun der durch die Langzeitbehandlung mit oralen Kontrazeptiva hervorgerufene "schwangerschaftsähnliche Zustand" die Glukosetoleranz der behandelten Frauen verschlechtert, wird von verschiedenen Autoren unterschiedlich beantwortet. HUNSTEIN meint, daß sich die Wirkung der oralen Kontrazeptiva auf den

Kohlenhydratstoffwechsel in einer pathologischen Glukosetoleranz (bis zu 78%) und einem erhöhten Seruminsulinspiegel (bis zu 35%) äußern kann. Auch HALLER spricht von einer potentiell diabetogenen Wirkung der oralen Kontrazeptiva, während GESENIUS ebenso wie die WHO-Veröffentlichung und DÖRING zu dem Schluß kommen, daß das Risiko des Auslösens eines Diabetes bei praediabetischen Frauen durch hormonale Kontrazeptiva geringer ist als bei einer Schwangerschaft.

Wir führen bei jeder Schwangerschaftsberatung eine Urinuntersuchung mit dem Combi - Uristix Ames durch. Dabei wurde bei 2% der Frauen sowohl der Pillengruppe als auch der Kontrollgruppe Glukose im Urin festgestellt. Ein bereits vor der Schwangerschaft bestehender Diabetes wurde in keiner Anamnese erwähnt. Jeweils 1,8% der Patientinnen beider Gruppen hatten ein bis zwei Glukose-Positiv-Zeichen, was einer Konzentration von höchstens 55 mmol/l entspricht, während 0,2% ebenfalls beider Gruppen drei Positiv-Zeichen hatten, was bedeutet, daß die Konzentration höher als 55 mmol/l war. Bei 0,5% der Patienten mit oralen Kontrazeptiva, im Gegensatz zu 0,6% der Kontrollgruppe, war der Glukosebelastungstest pathologisch. Auch bei diesen vorliegenden Zahlen erscheint es eher wahrscheinlich, daß die einem latenten Diabetes entsprechenden Ergebnisse auf den "Streß der Schwangerschaft" zurückzuführen sind und nicht mit den zuvor eingenommenen oralen Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht werden können, zumal die Prozentangaben beider Gruppen identisch sind.

(1mmol entspricht 180 mgr Glukose; Norm: 50 mg/24-Std.Urin.

55mmol entsprechen 99 gr Glukose)

3c)

Routinemäßig wird bei der ersten Schwangerenberatung auch ein zytologischer Abstrich vorgenommen. Seit der

aufsehenerregenden Arbeit von GUHR 1964 wird die kanzerogene Wirkung oraler Kontrazeptiva immer wieder diskutiert. GUHR glaubte eine geschwulst-fördernde Wirkung der ovulationshemmenden Präparate gefunden zu haben. Auch STERN sah bei Frauen, die die Pille genommen hatten, eine höhere Rate an Cervixdysplasien als bei denen, die andere empfängnisverhütende Mittel benützt haben. Dem gegenüber stehen unter vielen anderen die Ergebnisse von RICE-WRAY, SOOST, MEARS, DÖRING, BREINL und WARNECKE und auch die Arbeit von MÜLLER-RABE, der folgende Sammelstatistik veröffentlichte:

Zahl der Frauen	Zahl der verdächtigen	Prozentsatz Abstriche
Mit Ovulationshemmern		
29643	255	0,86
Ohne Ovulationshemmer		
105 107	2327	2,2

Tabelle 4

Nach MÜLLER-RABE hatten die Frauen mit Ovulationshemmern eher weniger verdächtige Abstriche als die ohne Ovulationshemmern.

Als Ergänzung wollen wir hier die zytologischen Ergebnisse der beiden von uns untersuchten Gruppen festhalten.

Zahl der Frauen	Zahl der verdächtigen	Prozentsatz Abstriche
Mit Ovulationshemmern		
893	7	0,78
Ohne Ovulationshemmer		
422	0	0

Tabelle 5

In unserem Patientengut hatte von der Gruppe ohne Ovulationshemmer niemand einen verdächtigen Abstrich; in der Gruppe mit Ovulationshemmern waren es 0,78%, weniger als in der MÜLLER-RABE Sammelstatistik.

Man muß hinzufügen, daß 5 der verdächtigen Abstriche als III_D bezeichnet wurden, von denen sich zwei bei einer Kontrolle nach 2 Monaten in die Gruppe II nach Papanicolaou einordnen ließen. Das 6. und 7. verdächtige Ergebnis war ein "Pap" III bzw. III - IV. Auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ergibt sich für $z_{\alpha} = 1.509$, das heißt, es liegt keine statistische Signifikanz für den Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Es sollte auch hervorgehoben werden, daß kein Abstrich der Gruppe IV oder V nach Papanicolaou beobachtet wurde. Auffälliger Weise ergab sich für die verdächtigen Abstriche eine durchschnittliche Pilleneinnahmedauer von 38,7 Monaten, was einer Längereinnahme von 11,5 Monaten gegenüber dem Gesamtkollektiv entspricht.

Bei der Kontrollgruppe wurden drei Abstriche mit II_w bezeichnet, was lediglich auf unverdächtige Entzündungszeichen hinweist und gleichzeitig eine Empfehlung für eine Wiederholung in 4-8 Wochen bedeutet.

Damit entsprechen die Ergebnisse denen anderer Autoren, wobei ein abschliessendes Urteil über den Langzeiteffekt wohl erst in 10 bis 20 Jahren gefällt werden kann.

3f)

" Bei 1 - 4 % aller Schwangeren findet sich eine floride Pyelonephritis. Bis zu 60% dieser Erkrankungen verlaufen asymptomatisch. Bei 4 - 8 % aller Graviden findet sich eine asymptomatische Bakteriurie ohne klinische Zeichen einer Pyelonephritis". (SCHMIDT-MATTHIESEN) Wir fanden ähnliche Ergebnisse:

5% der Frauen mit Pille hatten einen Harnwegsinfekt während der Schwangerschaft und 5,3% im Wochenbett. Bei der Kontrollgruppe waren es 4,8% Harnwegsinfektionen während der Schwangerschaft und 4% im Wochenbett. Die Wochenbettharnwegsinfektionen stehen meist mit einer sekundären Blasenatonie in Zusammenhang.

Eine Beziehung zwischen oralen Kontrazeptiva und Harnwegsinfektionen konnte nicht hergestellt werden. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant.

3g)

Ein prädisponierender Faktor für Infektionen während der Schwangerschaft ist die Anaemie. Sie tritt bei etwa 30 - 70% aller Frauen in der zweiten Schwangerschaftshälfte auf (MARTIUS). Bei 95% der Anaemien handelt es sich um Eisenmangelanaemien, wobei Hb-Werte unter 12g% behandlungsbedürftig sind. Eine Wirkung der Ovulationshemmer auf die Hb-Konzentration wurde bisher nur insofern akzeptiert, als verstärkt auftretende Regelblutungen durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva normalisiert werden konnten und so eine sekundäre Anaemie günstig beeinflußt wurde.

Die bei 1,5 bis 2,8% aller Schwangeren beobachtete sogenannte "Schwangerschaftsperniziosa", der ein Folsäuremangel zugrunde liegt, wird nach REINEKEN und DAPUNT auch durch eine drei- bis vierjährige Einnahme von Ovulationshemmern ausgelöst. Die Werte sollen sich allerdings drei Monate nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva wieder normalisieren. Als Ursache wird eine selektive Malabsorption des Nahrungsfolats angenommen. Ob diese Schwangerschaftsperniziosa nach vorheriger Einnahme von oralen Kontrazeptiva vermehrt auftritt, können wir nicht beurteilen. Bei der in der Schwangerenberatung durchgeführten Hb-Kontrolle hatten 11,7% der "Pillengruppe" Werte unter 12g%, während es bei der Kontrollgruppe 21,4% waren. ($\alpha = 0,05$; $z_{\alpha} = 1.717$; Unterschied ist signifikant). In der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva traten jedoch 0,5% schwere Anaemien mit Werten unter 10g% Hb auf, in der Kontrollgruppe waren es nur 0,2%. Daß diese Werte so unter dem allgemeinen Durchschnitt liegen, mag seinen Grund erstens darin haben, daß die Hämoglobinkonzentration meist im ersten Trimenon bestimmt wird und die Patientinnen

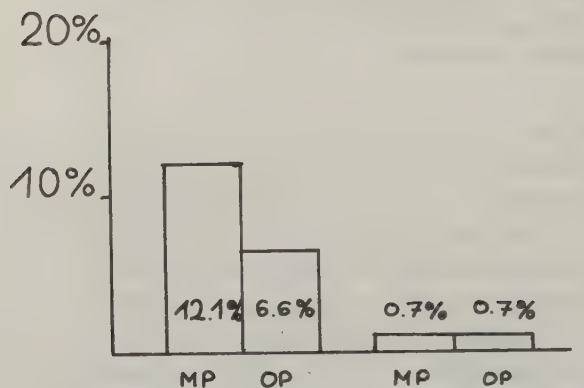
zweitens ab der 20. Schwangerschaftswoche prophylaktisch mit Eisen therapiert werden. Ob ein Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Anaemiehäufigkeit und Pilleneinnahme besteht, müßte durch prospektive Studien geklärt werden.

3h)

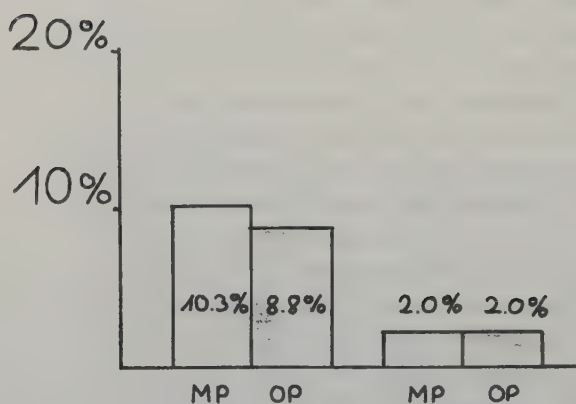
SCHMIDT-MATTHIESEN spricht von 20-50% der Schwangeren, die über Beschwerden an den unteren Extremitäten klagen. Wobei die Beschwerden von einem leichten Spannungsgefühl bis hin zur Varizenbildung und Thrombose reichen können. Variköse Venen an den Beinen können erstmalig während der Schwangerschaft in Erscheinung treten, oder aber es werden bereits bestehende Varizen intensiviert. Man führt das darauf zurück, daß die Dehnbarkeit der Venen um etwa die Hälfte während der Schwangerschaft zunimmt. GOODRICH und WOOD fanden in einer Arbeit mit drei verschiedenen oralen Kontrazeptiva eine venöse Stase mit herabgesetztem Venentonus und eine verminderte Geschwindigkeit des venösen Beinflusses im Bereich der Wade. Demgegenüber publizierte PINCUS im Jahre 1962 eine Arbeit, in der er bei 164 Frauen, die bis zu 6 Jahren Enovid R eingenommen hatten, zwischen 25,8 und 31,7% Varizen beobachtete. Bei unbehandelten Frauen betrug die Häufigkeit von Varizen 49,2%. PINCUS führt diesen Effekt jedoch nicht auf das Präparat zurück, sondern eher auf das durch dieses verursachte längere Ausbleiben einer Schwangerschaft.

In unserem Patientengut fanden wir bei 29,2% der Patientinnen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, eine Varikosis, die Kontrollgruppe überraschte mit 31,8%. Gliedern wir diese Ergebnisse auf in: leichte Varikosis an den Unterschenkeln, schwere Varikosis an den Unterschenkeln und generalisierte Varizen an Ober- und Unterschenkel, so sind 23,8% der untersuchten Gruppe und 25,2% der Kontrollgruppe der Einteilung eins zuzurechnen. In der Einteilung zwei war das Verhältnis von Pillengruppe zur Kontrollgruppe 5,3% / 5,6%, in der dritten Untergruppierung 0,4% / 1,0%.

Auffallend ist also, daß auch in sämtlichen Untergruppierungen die Patienten ohne Kontrazeptiva leicht, wenn auch statistisch nicht signifikant überwiegen. Ein negativer Einfluß der oralen Kontrazeptiva auf die Varizenbildung in der Schwangerschaft kann also aus unseren Ergebnissen nicht abgeleitet werden.



ABORTUS IMMINENS PAP-SMEAR
II_w UND MEHR



HARNWEGSINFECT GLUCOSE IM URIN

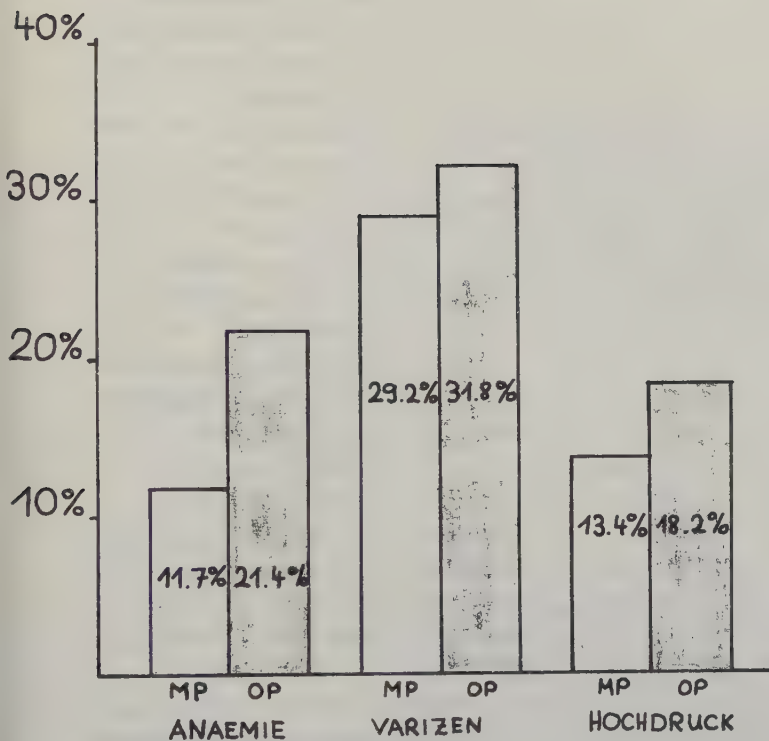


ABB 7b

Abb.7

Zeigt Säulengraphiken, in denen die während Schwangerschaften gemessenen Parameter (Anaemie $< 12\%$ Hb, Varizen, Hochdruck $< 130/80\text{mmHg}$, Abortus imminens, PAP-Smear, Harnwegsinfekt, Glukosurie) in Prozent der Häufigkeit zwischen der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva und der Kontrollgruppe dargestellt sind.

3i)

In der Disposition der Schwangeren zur Varikosis liegt auch die gesteigerte Häufigkeit in der Entstehung von Thrombosen, die sich dann entzündlich zur Thrombophlebitis verändern können, begründet. Bettruhe, subpartuale Hyperkoagulabilität des Blutes und Endothelschädigungen an den Gefäßen begünstigen diese Entwicklung. (MARTIUS) So übereinstimmend die Meinungen über die Korrelation Schwangerschaft - Venenthrombose sind, so sehr divergieren sie bei der Beantwortung der Frage, ob orale Kontrazeptiva einen begünstigenden Einfluß auf die Thromboseentstehung haben. Eine von REINEKEN und DAPUNT vertretene Meinung sieht in der Vitamin-C-Konzentrationserniedrigung im Serum bei Frauen, die mehrere Jahre orale Kontrazeptiva eingenommen haben, und in der dadurch verursachten Veränderung der elektrischen Zellpotentiale den wichtigsten Faktor für das Entstehen von Thromboembolien. VESSEY und DOLL kamen in einer 1968 veröffentlichten Arbeit, die sämtliche Frauen untersuchte, die von 1964 bis 1966 in mehreren städtischen Krankenhäusern stationär eingewiesen wurden zu dem Ergebnis, daß das Risiko eines stationären Aufenthaltes wegen einer venösen Thromboembolie bei Frauen, die orale Kontrazeptiva benutzen, neun mal höher ist als bei solchen, die dies nicht tun. Ein "Subcommittee of the Medical Research Council", das die Krankengeschichten von 60 niedergelassenen Ärzten auswertete kam zu dem Ergebnis, daß das Risiko einer Venenthrombose oder einer Lungenembolie bei Frauen, die schwanger oder Wöchnerinnen waren, ungefähr 6-fach erhöht war, während es bei denen, die Ovulationshemmer einnahmen nur eine Erhöhung um das Dreifache war. Die Ergebnisse breit angelegter Statistiken aus Dänemark, England und Schweden fassten INMAN et al. zusammen. Sie zeigten eine Korrelation zwischen der Thromboemboliehäufigkeit und der Östrogendosis der einzelnen Präparate, wobei das Risiko anstieg, je höher der jeweilige Östrogenanteil war. Der Gestagenanteil hatte eher einen hemmenden Einfluß auf die Thromboemboliehäufigkeit. HALLER, der eine Veränderung

im Gerinnungssystem im Sinne einer Hyperkoagulabilität unter Ovulationshemmern beobachtete, glaubte diese durch die Zunahme der fibrinolytischen Aktivität und die besonderen Kreislaufverhältnisse (siehe Seite 30) wieder ausgeglichen. Er konnte keine erhöhte Häufigkeit thromboembolischer Erscheinungen finden. Er geht damit mit einem von der Weltgesundheitsorganisation und einem anderen von der "Food an Drug Administration" veröffentlichten Bericht konform. DRILL und CALHOUN untersuchten 70000 Frauen auf Thrombosen der unteren Extremitäten und zeigten, daß die Häufigkeit dieser Erkrankung nicht höher war als die normale Rate von 2,2 Fällen pro 1000 Frauen im fertilen Alter. HAUSER hat bei 500 Patientinnen, RICE-WRAY bei 8000 "niemals einen Fall von thromboembolischer Erkrankung" beobachtet.

TAUSK veröffentlichte folgende Sammelstatistik:

	Zahl der Frauen	Zahl der Zyklen	Zahl der Thrombosen	Thrombosehäufig- keit auf 1000 Frauenjahre
mit Ovula- tionshemmern	70 694	1.148264	79	0,72

Tabelle 6

TAUSK bezieht sich dabei auf mehr als eine Million Zyklen bei über 70000 Frauen. Er kommt dabei auf eine Thrombosehäufigkeit von 0,72 auf 1000 Frauenjahre. Da die durchschnittliche Thrombosehäufigkeit mit 1-2 auf 1000 Frauenjahre ermittelt wurde, kann man nach diesen Zahlen nicht von einem erhöhten Thromboserisiko sprechen.

DÖRING empfiehlt, die widersprüchlichen Meinungen resümierend, bei entsprechender Disposition vorsichtige Zurückhaltung den Kontrazeptiva gegenüber, sieht jedoch keine Kontraindikation in einer eventuell vorangegangenen Thrombose, da er durch die Ovulationshemmer den besonders belastenden Faktor Schwangerschaft ausschließen kann.

Wir stellten die Frage, ob sich eine "Pilleneinnahme" vor der Schwangerschaft auf die Häufigkeit der Thrombo-

phlebitiden während der Schwangerschaft und im Wochenbett auswirkt. Bei der "Pillengruppe" beobachteten wir dabei eine Thrombophlebitis während der Schwangerschaft und zwei im Wochenbett, was einem Prozentsatz von 0,1 bzw. 0,2% entspricht. Bei der Kontrollgruppe waren es insgesamt fünf Thrombophlebitiden, wovon vier während der Schwangerschaft und eine im Wochenbett auftraten. In Prozentzahlen ausgedrückt: 0,2 bzw. 0,8%.

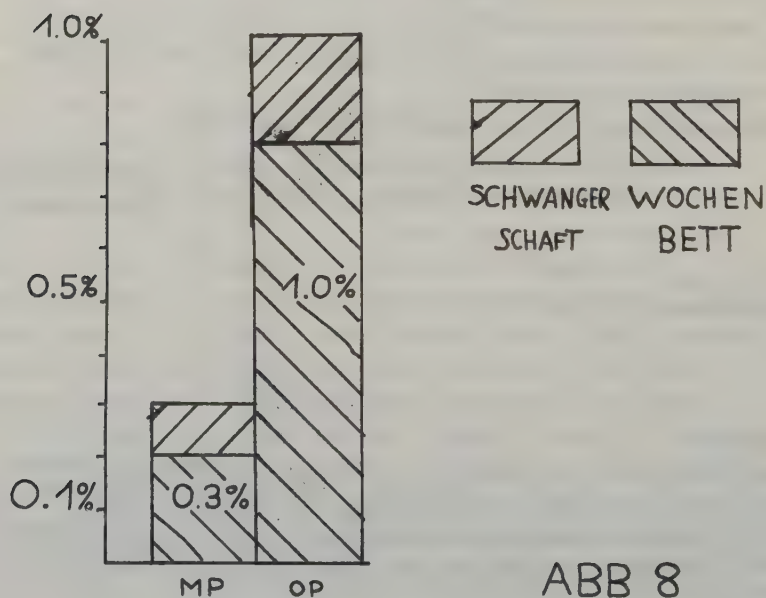


ABB 8

Abbildung 8 zeigt die Häufigkeit der Thrombophlebitiden während der von uns betreuten Schwangerschaften und Wochenbettzeiten, wobei sie in der Gruppe mit Ovulationshemmer deutlich niedriger liegt als in der ohne Ovulationshemmer.

Dieses Ergebnis läßt zumindest keinen negativen Rückschluß auf die Ovulationshemmer zu. Man sollte jedoch gerade hier berücksichtigen, daß die relative Kontraindikation bei entsprechender Disposition von vorneherein eine positive Selektion der Gruppe mit Ovulationshemmern verursachen könnte.

3k)

Blutungen während der Schwangerschaft beobachteten wir bei 12,1% der Frauen mit oralen Kontrazeptiva, während es nur 6,6% bei der Kontrollgruppe waren. Der Unterschied ist signifikant. Während dem 1. Trimenon traten die Blutungen bei der "Pillengruppe" bei 4,3% auf, im 2. Trimenon waren es 3,6 und im dritten Trimenon 2,7%. Bei der Kontrollgruppe fielen auf das erste Trimenon 3,0, auf das zweite 1,6 und auf das dritte 2,0%. Von den Blutungen der Pillenpatienten waren drei, die später gesondert besprochen werden sollen, durch Dugynon im ersten Trimenon ausgelöst. Nur eine der Blutungen, ebenfalls der ersten Gruppe, führte später zu einem Abortus incipiens. Bei Patientinnen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten und während der Schwangerschaft Blutungen auftraten, wurden 5,0% Mißbildungen registriert, bei der Kontrollgruppe konnte keine Mißbildung gefunden werden.

Auch eine Zervixinsuffizienz, die eine Operation nach Shirodkar notwendig machte, wurde bei der untersuchten Gruppe in 2,5% der Fälle beobachtet, während sie bei der Kontrollgruppe nur bei 1,2% vorkam. Trotz der Auffälligkeit dieses Ergebnisses erscheint eine Deutung in Bezug auf die oralen Kontrazeptiva sehr schwierig.

4. Zur Geburt

4a)

Ein vorzeitiger Blasensprung, also Fruchtwasserabgang vor Beginn regelmäßiger Eröffnungswehen, wurde bei 3,5% der Frauen, die Ovulationshemmer eingenommen hatten und bei 4,2% der Kontrollgruppe angegeben. Da bei beiden untersuchten Gruppen gleich niedrige Werte auftraten, liegt die Vermutung nahe, daß es sich hier lediglich um eine nachlässige Dokumentation handelt.

4b)

Es soll auch erwähnt werden, daß die Geburten von 24,5% der Frauen mit oralen Kontrazeptiva eingeleitet wurden, während es bei denen ohne orale Kontrazeptiva 19,2% waren. Von den 24,5% bekamen 2,8% 3 VE, 19,3% 6 VE und 2,4% 12 VE Einleitung. Von den 19,2% waren es bei 3 VE 2,2%, bei 6 VE 14,6% und bei 12 VE 2,4%. Der Unterschied zwischen den eingeleiteten Geburten ist statistisch auf einem Signifikanzniveau von 0,05 signifikant. Daß ein Zusammenhang mit der früheren Einnahme von Ovulationshemmern besteht, kann nicht nachgewiesen werden.

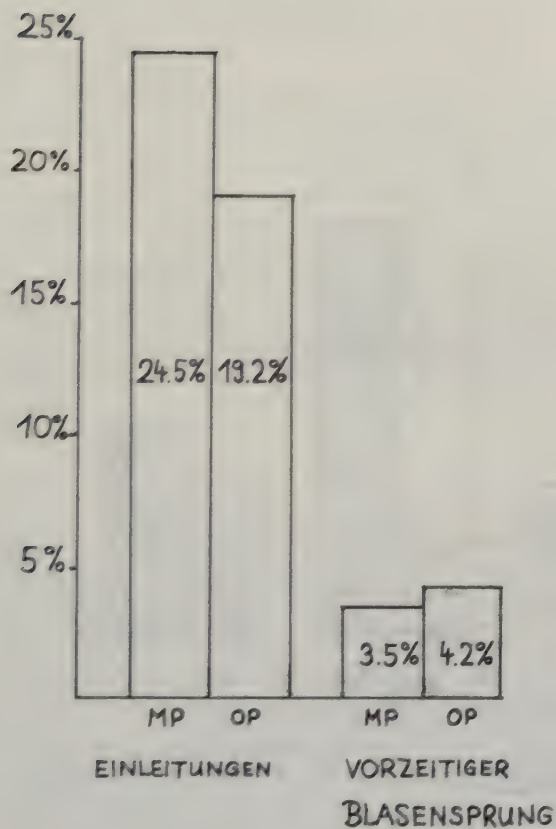


ABB 9

Abbildung 9 zeigt die Relation der Häufigkeit von Einleitungen und vorzeitigem Blasensprung bei Patientinnen mit und ohne Ovulationshemmer.

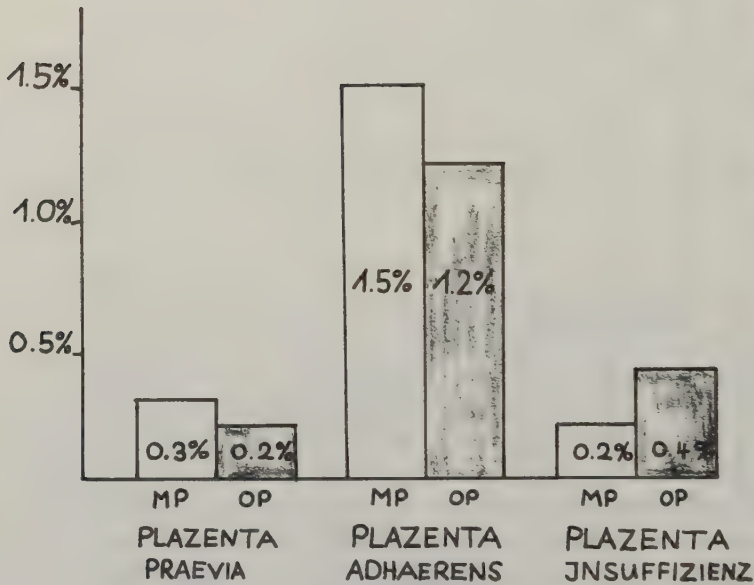


ABB 10

Abbildung 10

Relation der Placentaanomalien bei Patientinnen mit und ohne Ovulationshemmer

4c)

Besonderheiten der Plazenta bei der Geburt wurden bei 2,2% der "Pillengruppe" und bei 1,6% der Kontrollgruppe festgestellt. Wir unterschieden in Plazenta praevia, Plazenta adhaerens und in Plazenta insuffizienz.

0,2 - 0,5% der Plazenten sitzen nicht im oberen und mittleren Anteil des Corpus uteri, sondern inserieren tiefer und reichen in zervikale Bereiche hinab (SCHMIDT-MATTHIESEN). Wir beobachteten eine Plazenta praevia, ohne dabei die verschiedenen Schweregrade zu berücksichtigen.

sichtigen, bei 0,3% der "Pillenpatientinnen" und bei 0,2% der Kontrollgruppe.

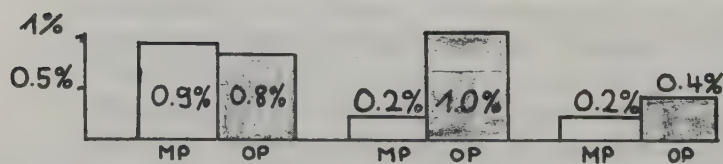
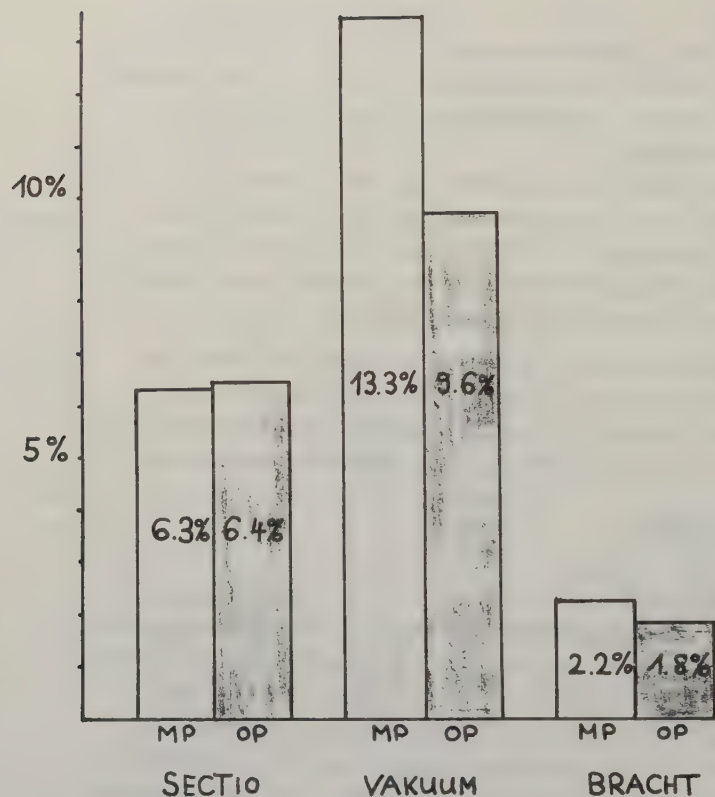
Eine verzögerte Ausstoßung der Plazenta beobachteten wir bei 1,6% der "Pillengruppe" und bei 1,2% der Kontrollgruppe.

Bei der letzten Untergliederung, der Plazentainsuffizienz betrug das Verhältnis der Prozentsätze von "Pillengruppe" zu Kontrollgruppe 0,2/0,4. Hier ist es schwer, retrospektiv eine Aussage zu machen, da die Definitionen ein breites Spektrum zeigen.

Zusammenfassend kann man jedoch sagen, daß sich aus diesen Zahlen kein Hinweis dafür ergibt, daß eine hormonale Ovulationshemmung vor der Schwangerschaft Lage, Lösung oder Funktion der Plazenta beeinflussen würde .

4d)

Zu den geburtshilflichen Operationen wurde nicht die bei nahezu allen Patientinnen durchgeführte Episiotomie gerechnet. Abzüglich dieser stellten wir bei den "Pillenpatientinnen" eine Operationshäufigkeit von 23,1% und bei der Kontrollgruppe eine von 20,0% fest. Die Aufteilung von manuellen Plazentalösungen, Kaiserschnitten, Vakuumextraktionen, Bracht'schen Manualentwicklungen, Spiegel- und Zangenentbindungen geht aus der Abbildung 11 hervor. Dort ist auch zu ersehen, daß lediglich bei den Vakuumextraktionen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht ($\alpha = 0,05$) Ein Zusammenhang zwischen diesem Ergebnis und der Einnahme von hormonalen Ovulationshemmern erscheint jedoch nicht ableitbar.



MANUELLE PLACENTA SPIEGELENTB. ZANGENENTB.
LÖSUNG

ABB.11

Abbildung 11

Verhältnis der verschiedenen geburtshilflichen Operationen von Pillengruppe und Kontrollgruppe.
Lediglich bei den Vakuumextraktionen läßt sich ein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen.

4e)

Als "Geburtsmechanismus" werden die unter dem Einfluß der Wehentätigkeit eintretenden Beziehungen zwischen Geburtsobjekt und Geburtskanal bezeichnet". (MARTIUS) Man teilt dabei in Haltung, Einstellung und Lage der Frucht ein. Unter Haltung verstehen wir die Beziehung der kindlichen Teile zueinander, unter Einstellung die Drehung des Kindes um seine Längsachse und unter Lage die Beziehung zwischen der Längsachse des Kindes und der Längsachse des mütterlichen Körpers. Wir beobachteten ein Verhältnis von 0,1 zu 1,0% Haltungsanomalien von "Pillen"- zu Kontrollgruppe. Während es bei der Kontrollgruppe nur eine Vorderhauptslage war, setzte sich das eine Prozent der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva aus einer Roeder'schen Kopfhaltung, einer Scheitel-, zwei Vorderhaupts- und einer Gesichtslage zusammen. Die Häufigkeit von 1 Prozent Haltungsanomalien stimmt auch mit der von MARTIUS auf sämtliche Geburten bezogenen Angabe überein.

Die verzeichneten Einstellungsanomalien betrugen bei der Gruppe, die Ovulationshemmer benützt hatten, 0,5%, bei der Vergleichsgruppe ohne Ovulationshemmer 0,8%. Bei ersterer wurden zwei vordere Scheitelbeineinstellungen und drei tiefe Querstände vermerkt, während es bei letzterer ein hoher Querstand, eine vordere Scheitelbeineinstellung und 2 hintere Hinterhauptslagen waren. Diese Ergebnisse liegen etwas niedriger als die von MARTIUS angegebenen Durchschnittswerte. Statistische Signifikanzen liegen nicht vor.

Die Lageanomalien werden allgemein in Beckenendlagen und Quer- und Schräglagen untergliedert, wobei die Beckenendlagen etwa 3% und die Querlagen etwa 1% aller Geburten ausmachen; zusammengefaßt also 4% Lageanomalien. Bei unserem Patientengut waren es 4,7% bei der Pillengruppe und 4,8% bei der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen wurde nur jeweils eine Querlage festgestellt, während es 46 bzw. 23 Beckenendlagen waren. Eine Aufteilung der

Beckenendlagen war nicht möglich, da nicht immer Untergliederungen angegeben wurden. Die Übereinstimmung der beiden untersuchten Gruppen in den Fragen der Geburtsmechanik ist offensichtlich.

5. Zum Kind

5a)

Seit vor einigen Jahren mehrfach beschrieben wurde, daß bei der Anwendung von Clomiphen vermehrt Mehrlingsschwangerschaften auftraten (UFER), fragte man sich, ob den hormonalen Ovulationshemmern eine ähnliche Wirkung zugeschrieben werden könne. Es handelt sich bei Clomiphen um eine Substanz ohne Steroidcharakter mit schwach östrogener Wirkung, die ursprünglich auch als Ovulationshemmer eingesetzt werden sollte, bis man seine stimulierende Wirkung auf die zentrale Sekretion der gonadotropen Stoffe bemerkte (TAUSK) und das Präparat vor allem bei der Behandlung der Intertilität, die durch Fehlen der natürlichen Ovulation verursacht war, einsetzte.

Nach oralen Kontrazeptiva wurde eine solche vermehrte Häufigkeit in der Literatur nicht berichtet, lediglich GLENN und WATTS berichten von ca. 5% Zwillingsgeburten, von allerdings nur 75 untersuchten "Pillenpatientinnen". Für Europa kann eine durchschnittliche Häufigkeit von 1,18% Zwillingen und 0,013% Drillingsen angenommen werden. (MARTIUS nach der HELLIN-Regel). Bei uns hatten 0,9% der Frauen der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva Zwillingsgeburten, während es bei der Kontrollgruppe 1,0% Zwillingsgeburten und 0,4% Drillingsgeburten waren. Nach diesem Ergebnis können wir mit Sicherheit sagen, daß sich aus unserem Zahlenmaterial kein Hinweis dafür ergibt, daß nach hormonalen Ovulationshemmern vermehrt Mehrlingsgeburten auftreten würden.

5b)

Das Verhältnis von Knaben- zu Mädchengeburten beträgt bei uns etwa 106 : 100 und nimmt in Kriegs- und Notzeiten zu Gunsten der Knabengeburten zu (PSCHYREMBEL). Wir erhielten bei den Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva ein Verhältnis von 489 : 446 Knaben- zu Mädchengeburten, bei der Kontrollgruppe waren es 226 Knaben

und 242 Mädchen. Dieses Ergebnis war unerwartet. Es wäre jedoch denkbar, daß sich diese Zahlen bei einem größeren Kollektiv wieder der Norm anpaßten. RICE-WRAY gab eine Geschlechtsverteilung von 50 : 50 % an. Bei PETERSON standen 171 Knabengeburten 189 Mädchengeburten gegenüber und bei BANKS betrug das Verhältnis männlich-weiblich 21 : 28. Bei sämtlichen zitierten Ergebnissen handelt es sich um Frauen, die vor der Schwangerschaft hormonale Ovulationshemmer eingenommen haben. Daß es sich auch hier um sehr unterschiedliche Verteilungen handelt, kann als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, daß auch unseren Zahlen nur ein gewisser Zufallswert zukommt.

5c)

Das Geburtsgewicht ist ein wesentlicher Parameter für die Beurteilung des Gesundheitszustandes und der Prognose des Neugeborenen.

Das durchschnittliche Geburtsgewicht beträgt bei Knaben 3400 g, bei Mädchen 3200 g (PSCHYREMBEL). Wir erhielten ohne diese Geschlechtsunterteilung in der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva ein Durchschnittsgewicht von 3341 g. Das Durchschnittsgewicht der Kontrollgruppe betrug 3385 g. Gesondert registrierten wir Geburtsgewichte von 2500 g und darunter und von 4000 g und darüber. Neugeborene unter 2500 g werden nach einer Empfehlung der WHO als Frühgeburten bezeichnet. Diese Definition ersetzt die Frühere an der Tragzeit orientierte, da diese nicht immer exakt zu bestimmen ist. In der BRD wird allgemein eine Frühgeburtenhäufigkeit von 5 - 6% angenommen (SCHMIDT-MATTHIESEN). Wir erhielten in der "Pillengruppe" eine Frühgeburtenhäufigkeit von 4,7% während es bei der Kontrollgruppe 5,2% waren. Der Unterschied ist auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ nicht signifikant ($z_p = 0,4448$). RICE-WRAY gibt bei 321 untersuchten Frauen mit oralen Kontrazeptiva eine Frühgeburtenhäufigkeit von 9,5% an (in Mexiko). Bei den 442 von PETERSON untersuchten

"Pillenpatientinnen" fielen 5% auf, die von einer Frühgeburt entbunden.

Ein Geburtsgewicht von über 4000 g wurde bei 7% der Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva und bei 8,2% der Patientinnen ohne orale Kontrazeptiva beobachtet.

Die Geburtsgewichte und Frühgeburtenhäufigkeit der von uns untersuchten Patientinnen geben keinen Hinweis auf einen Zusammenhang auf den Einfluß von vor der Schwangerschaft eingenommenen hormonalen Ovulationshemmern.

5d)

Das Befinden des Neugeborenen wird durch das Apgar-Schema definiert. In diesem Schema gehen in ein Punktsystem Hautfarbe, Atmung, Muskeltonus, Reflexerregbarkeit und Herzaktion ein. Die Kinder werden nach 1,5 und 10 Minuten beurteilt. Bei Werten unter 7 besteht eine Asphyxie (SCHMIDT-MATTHIESEN). Leider können wir über diesen aussagekräftigen Parameter, was den Zustand des Kindes anbetrifft, nur sehr vage Aussagen machen, da Angaben über den Apgar der Neugeborenen erst in den letzten Jahren in den "Grünen Karten" verzeichnet wurden. So haben wir diese Angaben bei den Pillenpatienten in 54,8% der Fälle, während bei der Kontrollgruppe nur in 22,2% der Apgar erwähnt wurde. Unter diesen Umständen kommt auch der Aussage, daß bei 7,8% der "Pillengruppe" im Gegensatz zu 3,6% der Kontrollgruppe ein Apgar-Wert unter 6 gefunden wurde, nur eine sehr beschränkte Bedeutung zu.

5e)

"Der Anteil an lebendgeborenen mißgebildeten Kindern liegt in der Größenordnung von 3-6%. Dieses Verhältnis in Einzelschicksalen von Familien umgesetzt bedeutet, daß von etwa 700 000 Geburten im Jahr in der Bundesrepublik noch immer 21 - bis 42000 Neugeborene ihr Leben durch eine angeborene Mißbildung vorbelastet beginnen" (VON KREYBIG). "Nur selten kann den Eltern

die Ursache sicher angegeben werden, da sowohl Vererbung als auch Umwelteinflüsse pathogenetisch verantwortlich sind (MARTIUS). Wichtiger als die Art des schädigenden Einflusses ist der Zeitpunkt während der Schwangerschaft. (Abtreibungsversuche mit hochdosierten Östrogenen sowie Pilleneinnahme über die Schwangerschaft hinaus sollen getrennt besprochen werden).

Ob nun auch vor der Schwangerschaft eingenommene Ovulationshemmer Einfluß auf die Mißbildungsrate nehmen, ist eine bange Frage vieler Frauen und ein mit zahlreichen Veröffentlichungen versehenes Problem der Gynaekologen. In einer umfassenden Literaturübersicht zu diesem Thema und einer retrospektiven Studie, in der die Jahrgänge 1964/65 (zu diesem Zeitpunkt war in der DDR die Antibabypille noch nicht erhältlich) und 1971/72 verglichen werden, kommen EICHHORN et al zu dem Schluß, daß ein schädigender Einfluß hormoneller Kontrazeptiva auf nachfolgende Schwangerschaften im Sinne der Chromosomenaberration, der Blastopathie, der Embryopathie, der Fetopathie oder einer somatischen Entwicklungsstörung jenseits der Neugeborenen Periode denkbar wäre, jedoch nach bislang vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht nachgewiesen werden konnte. Eine prospektive Studie derselben Autoren an 381 Patientinnen bestätigte das Ergebnis. TUCHMANN-DUPLESSIS fand in seiner Arbeit für eine Beeinflussung der Blastogenese und Fetalentwicklung nach Einnahme von Ovulationshemmern sowohl klinisch als auch experimentell keinerlei Hinweise. CARR et al. konnte eine am Abortmaterial gefundene erhöhte Triploidiefrequenz, nach vorausgegangener Kontrazeption in seiner Arbeit nicht bestätigen. POLAND und ASH fanden eine signifikante Erhöhung der Fehlbildungen in der Eianlage von Embryonen zwischen der "Pillen"- und der Kontrollgruppe und brachten diese mit dem Abstand zwischen letzter Periode und letzter Pilleneinnahme in Zusammenhang. Sie gingen dabei davon aus, daß eine regelrechte Ovulation nach Absetzen der Ovulationshemmer erst in 3-6 Monaten wieder zu erwarten ist, was bei einer Befruchtung des unreifen Eies zu einem anormalen Wachstum führen kann. POLAND folgert daraus auch eine höhere

Abortfrequenz bei Schwangerschaften, die in diesem Zeitraum nach Absetzen der Pille entstanden. KNÖRR berichtet von 20 Frauen, die bis zu drei Jahre ununterbrochen orale Kontrazeptiva eingenommen hatten und aus deren Blutkulturen je 100 Metaphasen analysiert wurden, wobei die Gesamtbruchfrequenz der Kontrollgruppe 3,7% gegenüber 1,8% der Testgruppe betrug. ROCAMORA, der bei MEARS zitiert wird, fand bei 570 untersuchten Patientinnen mit Ovulationshemmern und einer Kontrollgruppe von 385 eine Anomalierate von nur 0,7% bei den Patienten mit oralen Kontrazeptiva, und eine von 0,3% bei der Kontrollgruppe. HAUSER und SCHUBIGER fanden bei 500 Frauen mit Ovulationshemmern nur Schwangerschaften, die "unauffällig in Bezug auf den Zustand der Frucht waren". ROBINSON kommt in einer Untersuchung, in der sämtliche Neugeborenen von besonderen Spezialisten untersucht werden, auf eine Häufigkeit von ca. 30% "sogenannter Abnormalitäten", wobei die untersuchte Gruppe im Verhältnis zur Kontrollgruppe keinen signifikanten Unterschied aufwies. Auch stellte sich bei ihm heraus, daß die "Filleneinnahmedauer" das Resultat nicht beeinflusste. Dieses auffällige Ergebnis ROBINSONS zeigt besonders im Verhältnis zu den Resultaten zum Beispiel ROCAMORAS, wie unterschiedlich der Begriff Abnormalität aufgefaßt wird. ROBINSON läßt Parameter wie Asphyxie, Untergewicht, RH-Inkompatibilität in seine Werte eingehen, während dies bei den anderen offensichtlich nicht der Fall ist. Es empfiehlt sich also, weniger auf das Endresultat als auf das Verhältnis zu achten, was in beiden Arbeiten zu demselben Ergebnis führt. Eine bei TUCHMANN-DUFLESSIS und bei EICHHORN et al. zitierte Studie von SPIRA gibt bei 9566 Schwangerschaften mit vorausgegangener hormonaler Antikonzeption keine signifikante Erhöhung der Mißbildungsrate an. PETERSON, der 440 Schwangerschaften nach vorherigem Gebrauch von Ovulationshemmern verfolgte, fand bei 3,8% der "Pillengruppe"

congenitale Anomalien, während es bei der Kontrollgruppe 4,8% waren.

Auf die Möglichkeit einer direkten teratogenen Wirkung über die Erhöhung des Vitamin-A-Spiegels unter Einnahme hormonaler Kontrazeptiva haben GAL und Mitarbeiter verwiesen (zit. bei EICHHORN et al.). Auch REINEKEN und DAPUNT konnten diese These nicht ganz entkräften, sie fanden jedoch niemals eine Erhöhung des Vitamin A bis zur toxischen Grenze von 300 g/100 ml. Bei unserem Patientengut faßten wir alle Erwähnungen, die das Kind betrafen, wenn es sich nicht um ein "gesundes Neugeborenes" handelte, unter der Rubrik "Problem-Kind" zusammen. Dabei wurden 26,5% der Neugeborenen der "Pillenpatientinnen" erwähnt, und 22,0% der Kontrollgruppe. In diese Gruppe fällt freilich auch das Kephalohämatom oder der prolongierte Ikterus Neonatorum. Die Neugeborenen, die auf die pädiatrische Abteilung verlegt wurden, faßten wir zu einer gesonderten Gruppe zusammen. Dem oben genannten Prozentverhältnis kommt in dieser undifferenzierten Form wohl nur geringe Bedeutung zu. Aufgegliedert ergab sich folgendes Bild:

Problem-Kind	Mit Pille (n=1000)	Kontrollgruppe (n=500)
Kephalohämatom	30 (3,0%)	8 (1,6%)
Ikterus neonatorum	49 (4,9%)	19 (3,8%)
Konjunktivitis	4 (0,4%)	2 (0,4%)
Verlegt	35 (3,5%)	16 (3,2%)
Claviculafraktur	26 (2,6%)	6 (1,2%)
Pädatrophie	51 (5,1%)	26 (5,2%)
Mißbildungen	44 (4,4%)	20 (4,0%)
Klumpfußzwangshaltung	26 (2,6%)	13 (2,6%)
Total	265 (26,5%)	110 (22,0%)

Tabelle 7

zeigt die Morbidität der Neugeborenen. Der Unterschied zwischen der Pillengruppe und der Kontrollgruppe bei Neugeborenen mit Mißbildungen ist statistisch nicht signifikant.

Die Diskrepanz bei den Kephalohämstomen entspricht der unterschiedlichen Häufigkeit von Vakuumextraktionen. Ansonsten ergibt sich lediglich noch bei den Claviculafrakturen ein auffälliger Unterschied, dem im Zusammenhang mit den oralen Ovulationshemmern keine Bedeutung zukommt. Von besonderer Wichtigkeit ist der geringe Unterschied bei den Mißbildungen. Aus unserem Patientengut ergibt sich folglich keinerlei Hinweis für ein gehäuftes Auftreten von Mißbildungen bei Neugeborenen, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben. Die Häufigkeit der einzelnen Mißbildungen soll im Folgenden angegeben werden, wobei ein Kind gleichzeitig mehrere Mißbildungen aufweisen kann.

M I S B I L D U N G E N

A n o m a l i e	Pillen- gruppe	Kontroll- gruppe
Hiatushernie	1	-
Kryptorchismus	8	3
Pendelhoden	1	-
Hydrocele	4	4
Transposition der gr.Gefäße	1	-
Oesophagusstenose	1	-
Vorhofseptumdefekt	1	-
Hasenscharte	2	-
Polydaktylie	1	1
Oligodaktylie	1	-
Hackenfußbildung	1	1
Gehörgangsatresie	1	-
Angewachsenes Zungenbändchen	5	1
Hautbrücken zwischen den Oberschenkeln	1	-
Uretherstenose	1	-
Hämangiom	3	2
Struma neonatorum	1	-
Knoten auf der Zunge	1	-
Ohrknorpeldysplasie	2	-
Hypospadie	2	2
Mongolismus	-	2
Mundschleimhaut-Tumor	-	1
Rötелеmbryopathie	-	1
Tränengangstenose	-	1
nicht genau beschriebene Mißbildung	3	-

Tabelle 8

Aufgliederung der einzelnen Mißbildungen; die Zahl der mißgebildeten Neugeborenen ist aus Tabelle 7 ersichtlich

Bei den Patientinnen, deren Kinder Mißbildungen aufwiesen, erhielten wir in der Pillengruppe eine durchschnittliche Schwangerschaftsdauer von 279,3 Tagen, in der Kontrollgruppe waren es 280,0 Tage. Das Durchschnittsalter war mit einem Verhältnis der Pillengruppe zur Kontrollgruppe von 25,7 : 27,6 Jahren etwas höher als das der Gesamtgruppen (26,6 : 26,0). Der Anteil der über 30-Jährigen betrug bei der Pillengruppe 22,7%, in der Kontrollgruppe 40,0%. Hier ist der auch von PETERSON beobachtete Anstieg von Mißbildungen bei den über 30-Jährigen nur in der Kontrollgruppe auffällig.

Auch aus der Art des Präperates und der Dauer der Einnahme desselben sowie der Paridität lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gesamtkollektiv und Mißbildungsgruppe sowie zwischen "Pillen"- und Kontrollgruppe ableiten. Das Verhältnis der Frühgeburten zwischen der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva und der Kontrollgruppe betrug 9,1% : 5,0% bei den Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, während es im Gesamtkollektiv 4,7% : 5,2% war.

Auch Hochdruck, Varizen, Harnwegsinfekte und Anaemien waren in der Mißbildungsgruppe in ihrem Verhältnis von Pillengruppe zu Kontrollgruppe nicht wesentlich unterschiedlich zum Gesamtkollektiv. Nur bei den Beckenendlagen erhielten wir in der Mißbildungsgruppe mit "Pille" 13,4%, in der ohne Ovulationshemmer 10,0%, im Gegensatz zu 4,8 : 4,7% des Gesamtkollektivs. Dieser Unterschied kann aber nicht in einem Zusammenhang mit den vorher genommenen Ovulationshemmern gebracht werden. Auch die geburtshilflichen Operationen waren bei der Mißbildungsgruppe häufiger als im Gesamtkollektiv. Es stand hier einem Pillen-Kontrollgruppen-Verhältnis von 29,5 : 25,0% eines von 23,1 : 20,0% des Gesamtkollektivs gegenüber. Da jedoch auch hier die Werte sowohl der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva als auch die bei der Kontrollgruppe bei den Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, anstiegen, ist ein Einfluß früher eingenommener Ovulationshemmer ebenfalls nicht zu erkennen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich sowohl aus der Anzahl der Mißbildungen, als auch aus dem Schwangerschaftsverlauf der Frauen, deren Kinder Mißbildungen hatten, in unserem Zahlenmaterial kein Hinweis dafür ergibt, daß diese Mißbildungen auf die Einnahme von hormonalen Ovulationshemmern vor der Schwangerschaft zurückzuführen wären. Doch sollte man mit einer endgültigen Aussage sehr vorsichtig sein. Der bei GESENIUS zitierte ROY HERTZ sagt darüber: "Die Zahl der bisher geborenen Kinder ist viel zu klein, um etwas über kongenitale Defekte oder Abnormitäten aussagen zu können; statistisch wären hierfür 100 000 Kinder erforderlich, 6 bis 9 Jahre Beobachtung wären nötig".

5f)

Wir verfolgten die Krankengeschichten der Neugeborenen, die auf die Kinderstation verlegt wurden. Es waren, wie schon erwähnt, bei der "Pillengruppe" 3,5% und bei der Kontrollgruppe 3,2%. Die Babys der Pillengruppe blieben durchschnittlich 27,6, die der Kontrollgruppe 28,1 Tage in stationärer Behandlung. Je ein Kind der beiden untersuchten Gruppen verstarb auf der Kinderstation; eine Zwillingsgeburt der "Pillengruppe" verstarb nach 12 Tagen an hyalinen Membranen; ebenfalls eine Zwillingsgeburt der Kontrollgruppe starb nach drei Tagen an Atelektasen. 96,97% der Babys der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva konnten gesund entlassen werden, wobei 5 (15,1%) von ihnen zu einer Nachuntersuchung in ca. 4 Wochen wieder einbestellt wurden. Bei der Kontrollgruppe waren es 93,8%, die gesund entlassen wurden, und nur ein Baby sollte in 4 Wochen noch einmal in der Klinik vorgestellt werden. Das durchschnittliche Entlassungsgewicht der "Pillengruppe" betrug 2658g, das der Kontrollgruppe 2745g. Ein Zusammenhang zwischen der früheren Einnahme von oralen Kontrazeptiva der Mutter und diesen Ergebnissen wird nicht gesehen (siehe Seite 55).

zu 5f)

Verlegungsdiagnosen der Neugeborenen

Verlegungsgründe:	Pillen- gruppe n=1000	Kontroll- gruppe n=500
Aspirationspneumonie	2	1
Krampfanfälle	1	1
Unreife	18	7
Ateminsuffizienz	1	1
Asphyxie	5	2
Harnwegsinfekt	1	-
Ikterus gravis	5	2
Hypotonie	1	-
Verdacht auf Urethralstenose	1	-
Hydrocele	1	-
Cerebrale Bewegungsstörung	-	1
Morbus haemolyticus neonat.	-	1
Trisomie	-	1
Atelektase	-	3
Tränenangstenose	-	1

Tabelle 9

Übersicht über die verschiedenen Diagnosen, die zur Verlegung der Neugeborenen führten; einzelne Kinder konnten dabei gleichzeitig mehrere Erkrankungen haben.

Insgesamt wurden 35 Kinder der Pillengruppe und 16 Kinder der Kontrollgruppe verlegt. Siehe Tabelle 7

6. Aborte und perinatale Mortalität

Die Frage, ob die Einnahme von Ovulationshemmern die Häufigkeit von Fehlgeburten beeinflusst, ist sehr schwer zu beantworten.

RICE-WRAY beobachtete bei 321 Frauen, die vor der Schwangerschaft Ovulationshemmer eingenommen hatten, 11 Spontanaborte und zwei zugegeben provozierte Aborte. Er vermutet jedoch, daß ein gewisser Prozentsatz der angeblichen "Spontanaborte" in Wirklichkeit doch provoziert wurde. So besteht nach RICE-WRAY ein signifikanter Unterschied zwischen der Abortrate der Frauen, welche die Medikation wegen Kinderwunsch absetzten und denjenigen, welche die Einnahme der Dragées aus anderen Gründen beenden. Mit 13 von 321 erhält RICE-WRAY eine Abortrate von 4,0%. Der bei MEARS zitierte ROCAMORA gibt in seiner Gruppe mit oralen Kontrazeptiva eine Abortrate von 8,8% an, während in seiner Kontrollgruppe 20,5% der Schwangerschaften mit einem Abort beendet wurden. Bei PETERSON betrug das Verhältnis der Abortraten von Pillengruppe zu Kontrollgruppe 9,2% zu 8,6%. BANKS gibt an, daß er bei seinen Patienten mit oralen Kontrazeptiva keine erhöhte Aborthäufigkeit beobachten konnte (zit. bei DEGENHARDT).

Die umfassendsten Zahlen zum Thema liefert die mehrfach erwähnte englische Statistik "Oral Contraceptives and Health". In 2583 Schwangerschaften nach Absetzen der Ovulationshemmer war die Abortquote 20,98 im Vergleich zu nur 12,28% Aborten bei 7405 Graviditäten bei Frauen ohne Pille. Die Autoren der englischen Studie vermuten als Ursache der auf das Doppelte der normalen Abortquote angestiegenen Häufigkeit von Fehlgeburten, daß es sich dabei nicht nur um Spontanaborte, sondern auch um Abtreibungen gehandelt hat.

Anders waren die Ergebnisse einer Statistik aus der Privat-Sprechstunde des Chefarztes im Krankenhaus München-Harlaching: Unter 849 Schwangerschaften nach dem Absetzen der Pille endeten nur 5,9% durch Abort, während in der Kontrollgruppe aus dem gleichen Grundkollektiv die Abortquote 9,2% betrug.

Aus dem hier vorgelegten Material kann zur Frage der Aborthäufigkeit nicht Stellung genommen werden, weil die Mehrzahl der Patientinnen erst nach Ablauf der für Aborte interessanten ersten 3 Schwangerschaftsmonate in die Schwangerenbetreuung kamen.

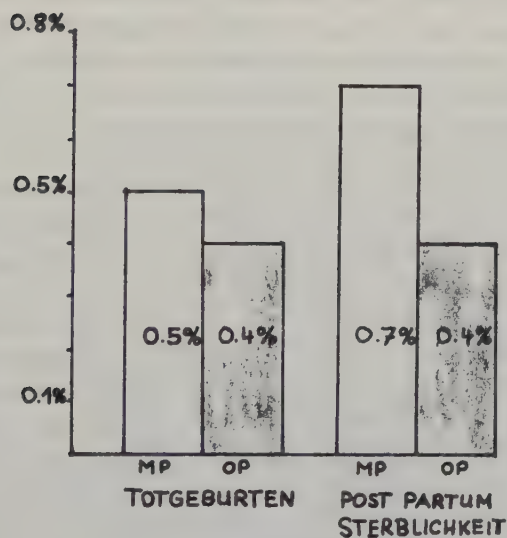


ABB 12

Abb.12

Faßt man Totgeburten und Post-Partum-Sterblichkeit zusammen, so ergibt sich eine perinatale Mortalität der Pillengruppe von 1,2%, während sie bei der Kontrollgruppe 0,8% beträgt.

Unter perinataler Sterblichkeit fassen wir nach der WHO-Definition alle Kinder, die "vor, während und bis zum 7. Tag gestorben sind und die zur Zeit der Geburt mehr als 1000 g gewogen haben", zusammen. Nach MARTIUS beträgt die perinatale Sterblichkeit in den Länderstatistiken der Bundesrepublik zwischen 25 und 35%, wobei er erwähnt, daß diese Ergebnisse immer mit der Frühgeburtenrate korreliert werden sollten. Ob die oralen Kontrazeptiva Einfluß auf die perinatale Mortalität haben, ist eine wichtige Frage, zu der noch nicht allzuviel Literatur vorhanden ist. PETERSON gibt bei 442 Patientinnen, die Ovulationshemmer eingenommen haben, eine Rate von 0,9% an, während die perinatale Mortalität bei der 669 Patientinnen umfassenden Kontrollgruppe 1,2% betrug. Die von DÖRING zitierte Arbeit des "ROYAL College of General Practitioners" gibt lediglich die Totgeburtenrate bei 2583 Graviditäten nach Ovulationshemmung und bei 7405 ohne vorherige Kontrazeptiva an und erhält dabei ein Verhältnis von 0,97% zu 1,36%.

Bei unserem Patientengut hatten 0,5% der Frauen mit oralen Kontrazeptiva eine Totgeburt, während es bei der Kontrollgruppe 0,4% waren. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. ($\alpha = 0,05$). Bei der Sterblichkeit bis einschliesslich 7. Tag post partum waren es in der "Pillengruppe" 0,7% und in der Kontrollgruppe 0,4% der Kinder. Daraus ergibt sich eine perinatale Mortalität der Pillengruppe von 1,2% gegenüber 0,8% der Kontrollgruppe. Wir versuchten, dieses Ergebnis noch etwas aufzuschlüsseln: So betrug das Durchschnittsalter der Frauen mit Totgeburten 26,4 Jahre in der Pillengruppe und 24,0 Jahre in der Kontrollgruppe. Die Parität war mit 0:0,5 niedriger als im Gesamtkollektiv, das heißt daß die Frauen, die das erste Mal schwanger waren, in der Mehrzahl waren. Die durchschnittliche Pilleneinnahmedauer lag mit 22,4 Monaten unter dem Durchschnitt. Von den Frauen, die eine Totgeburt hatten,

betrug die längste Pilleneinnahmedauer 30 Monate. Der durchschnittliche Abstand zwischen letzter Periode und letzter Pille lag mit 30,4 Monaten weit über dem Durchschnitt von 5,1 Monaten. Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug bei den Totgeburten der "Pillengruppe" 2596 g und bei denen der Kontrollgruppe 2225 g. Daß die Schwangerschaftsdauer sowohl bei der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva mit 241 Tagen, als auch bei der Kontrollgruppe mit 262 Tagen, weit unter dem Durchschnitt lag, verwundert nicht. Bei je einer Zwillingsgeburt der Pillen-, als auch der Kontrollgruppe, verstarb eines der Kinder bis zum 8. Tag post partum. Die Anamnese der Frauen, deren Kinder nach der Geburt starben, ergab ein Durchschnittsalter von 23,8 Jahren in der Pillengruppe, und eines von 25,0 Jahren in der Kontrollgruppe. Sämtliche Frauen dieser Gruppe waren das erste Mal schwanger und hatten vorher durchschnittlich 30 Monate Ovulationshemmer eingenommen, wobei der durchschnittliche Abstand von letzter Pille zu letzter Periode 2 Monate betrug. Das Durchschnittsgewicht der post partum gestorbenen Kinder der Pillengruppe betrug 1748g, das der Kontrollgruppe 1490 g. Die Mütter der "Pillengruppe" waren durchschnittlich 256,2 Tage schwanger, die der Kontrollgruppe 255,1 Tage. Statistische Signifikanzen lassen sich hier nicht berechnen; man würde den "Fehler der kleinen Zahl" machen. Auch hier konnte man jedoch beobachten, daß das Durchschnittsalter der Frauen niedriger ist als das Durchschnittsalter der Untersuchten. Die Behauptung, daß durch die Pille das Durchschnittsalter der Mütter steige und dadurch wiederum die Komplikationshäufigkeit, kann durch diese Ergebnisse nicht belegt werden. Für die Meinung, daß die erste Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, findet sich schon eher ein Hinweis durch die überdurchschnittlich hohe Zahl der Erstge-

bärenden. Wenn man die beiden extremen Ergebnisse des Abstandes von letzter Pille zu letzter Periode von Totgeburten und post partum-Sterblichkeit mittelt, kann die Vermutung, daß sich bei kurzen Abständen die Probleme des Kindes häuften, nicht bestätigt werden. So können wir zusammenfassend sagen, daß wir keinen Hinweis dafür fanden, daß ein Zusammenhang zwischen der perinatalen Mortalität und früher eingenommenen Ovulationshemmern besteht.

Ursachen der perinatalen Mortalität

Ursachen	Pillengruppe n=1000	Kontrollgruppe n=500
Unbekannt	6	1
Atelektasen	2	1
Transposition der gr. Gefäße	1	-
Ventrikelseptumdefekt	1	-
Leberhämatom	1	-
Rh-Inkompatibilität	1	-
Placentainsuffizienz	-	1
Unreife	-	1
	12	4
Perinatale Kindersterblichkeit	1,2%	0,8%

Tabelle 10

Ursachen der perinatalen Mortalität, die in der Pillengruppe 1,2% und in der Kontrollgruppe 0,8% beträgt.

7. Zum Wochenbett

"Das Wochenbett beginnt mit der Ausstoßung der Plazenta und umfaßt den Zeitraum der Heilung der Geburtswunden und der Rückbildung der genitalen und extragenitalen Schwangerschaftsveränderungen" (MARTIUS). Da für all diese Vorgänge, einschließlich der Rückbildung Hormone eine Rolle spielen, die sich im Anschluß an die Ausstoßung der Plazenta einstellen, wäre ein Zusammenhang-freilich weithergeholt-mit vorhergehender Einnahme von oralen Kontrazeptiva denkbar. Wir faßten deshalb die vier häufigst erwähnten Erscheinungen des Wochenbettes zusammen.

7a)

Beim Fieber im Wochenbett unterschieden wir nicht in "Puerperalfieber" und "extragenitales Fieber". Es starb keine Mutter und es wurde keine Sepsis beschrieben. Es wurde lediglich bei 0,8% der Gruppe mit oralen Kontrazeptiva und bei 1,2% der Kontrollgruppe Fieber im Wochenbett festgestellt.

7b)

Für die Rückbildung des Uterus sind sowohl die nachlassende hormonale Stimulation, als auch die durch Oxytoxinausschüttung geförderten Nachwehen verantwortlich. Steht der Uterus nach einer Woche nicht etwa zwei Querfinger über der Symphyse, so spricht man von "verzögerter Rückbildung". Das wurde bei 11,6% der Pillengruppe und bei 9,4% der Kontrollgruppe festgestellt. Der Unterschied ist nicht signifikant.

7c)

Der Hämoglobingehalt des Blutes beträgt nach einer Woche normalerweise wieder 12 g%. Von unseren Patientinnen hatten 14,9% der Pillengruppe und 9,4% der Kontrollgruppe eine sekundäre Anaemie. Ob dieser bei $p=0,05$ signifikante Unterschied in einem Zusammenhang mit den zuvor eingenommenen Ovulationshemmern steht, kann nicht beantwortet werden.

7d)

Die bei 2,3% der "Pillenpatientinnen" und bei 0,6% der Kontrollgruppe aufgetretene Soorvulvitis kann in einem gewissen Zusammenhang mit den sekundären Anaemien, die resistenzmindernd wirken, gesehen werden. Ein Zusammenhang mit den oralen Kontrazeptiva wird nicht hergestellt.

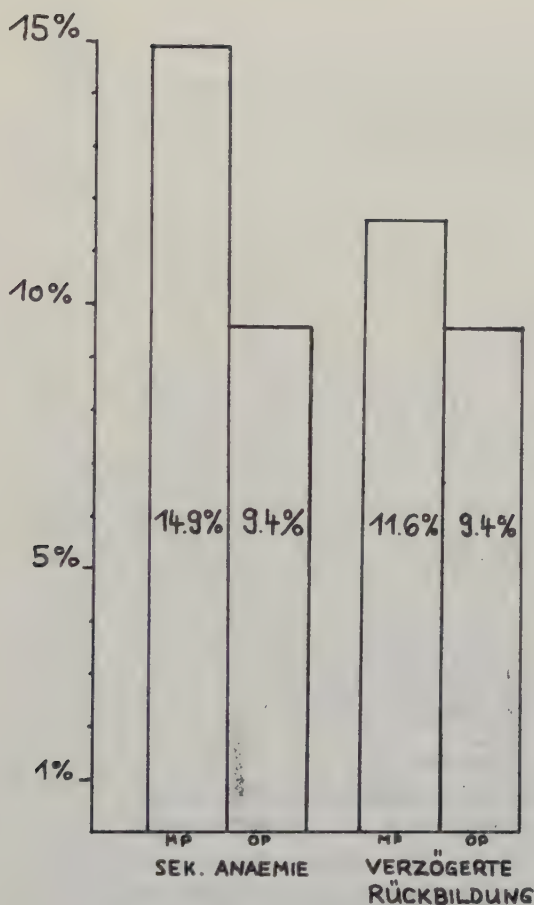
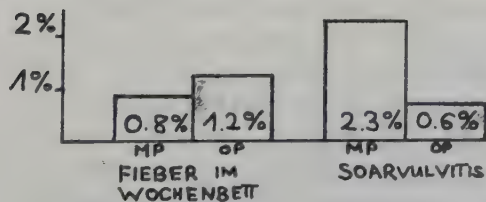


ABB. 13



Relation zwischen "Pillengruppe" und Kontrollgruppe bei Komplikationen während des Wochenbettes. Ein signifikanter Unterschied besteht lediglich bei der sekundären Anaemie.

IV SONDERGRUPPEN

1. Diskussion der Pillenfehler und der durch Duogynon verursachten Blutungen

"Die Zuverlässigkeit der hormonalen Ovulationshemmer ist die höchste, die je bei empfängnisverhütenden Mitteln beobachtet wurde. Die Versagerquote beträgt nach neueren Statistiken weniger als 0,5 auf 100 Anwendungsjahre. Sämtliche sogenannten Versager haben sich als fehlerhafte Anwendung der Methode herausgestellt" (DÖRING 1975). RICE-WRAY berichtet auch von 100 %iger Zuverlässigkeit, in ihrer Anovularstudie beobachtete sie jedoch eine Schwangerschaftsrate von 0,08 auf 100 Frauenjahre. HALLER (1974) beobachtete 1,2% sogenannter "Pillenfehler". Bei SCHLEGELMILCH war es nur ein Versager bei 82 Frauen, die die Pille, in diesem Fall Eugynon, eingenommen hatten. Bei PETERSON waren es 15 Patientinnen von 442, die die Pille absetzten, weil sie schwanger waren.

Diese Gruppe der "Versager" ist für alle Studien über die Beeinflussung der Schwangerschaft durch Ovulationshemmer von besonderer Bedeutung, weil sie Hinweise auf die Wirkung der zugeführten Hormone auf die bereits schwangere Frau geben. Dasselbe gilt auch für die im ersten Trimenon durch hohe Dosen Follikelhormon ausgelösten Abbruchblutungen zum Zwecke einer Abtreibung. Diese ersten beiden Monate der Schwangerschaft sind nach VON KREYBIG am meisten von einer Chromosomen- oder zytologischen Anomalie gefährdet. Die Weltgesundheitsorganisation kann nicht ausschließen, daß Ovulationshemmer, die während der Schwangerschaft eingenommen werden, zu Virilisationserscheinungen am weiblichen Neugeborenen führen können. Besonders interessant sind also etwaige Mißbildungserscheinungen nach Pillenfehlern. WATTS und GLENN

fanden an den Babys der 4 Frauen, die Ovulationshemmer während der Schwangerschaft genommen haben, keine Abnormalitäten. EICHHORN et al. bestätigten diese Tendenz an 19 Kindern, deren Mütter in der Frühgravidität synthetische Sexualsteroidoide zum vermeintlichen Schwangerschaftsschutz eingenommen hatten und die im Kontrollzeitraum von 6 Monaten bis zum zweiten Lebensjahr keine Zeichen einer Schädigung zeigten. Bei den 7 Patientinnen von RICE-WRAY, die die Einnahme des Präparates versehentlich während der Gravidität fortgesetzt hatten (2-5 Monate), fanden sich ein Kryptorchismus, ein Spontanabort, zwei Frühgeburten, von denen eine verstarb, und drei normale reife Kinder. Auch bei den "Pillenfehlerkindern", die PETERSON beobachtete, konnte keine überdurchschnittliche Mißbildungs- oder Frühgeburtenrate beobachtet werden. ROBINSON, der bei 1250 Frauen eine Versagerquote von 3,3% erhielt, fand bei nur einem Kind dieser Gruppe eine "major anatomical disorder". Das umfangreichste statistische Material zu dieser Frage liefert die Studie des Royal College of General Practitioners (zit. bei DÖRING), die 2052 Graviditäten nach Absetzen der Ovulationshemmer, mit 96 Schwangerschaften, die während der Einnahme von Ovulationshemmern eintraten, verglichen. Wobei sie bei der letzten Gruppe sogar eine niedrigere Mißbildungs- und Zwillingsgeburtenhäufigkeit erhielten. Nur die Fehl- und Totgeburtenrate war bei der "Pillenfehlergruppe" etwas erhöht. Aus der Literatur gibt es folglich keinen eindeutigen Hinweis dafür, daß die versehentliche Einnahme von Ovulationshemmern während der ersten Schwangerschaftsmonate zu einer erhöhten Frühgeburten- oder Mißbildungsrate der Kinder führen würde.

Wir registrierten 17 Frauen, also 1,7% des Gesamtkollektivs, die die Pille bis durchschnittlich 1,2 Monate nach der Empfängnis einnahmen (zwischen 1/2 und 4 Monaten)

	"Pillenfehler" n=17	Pillengruppe n=1000	Kontrollgruppe n=500
Hochdruck 140/90	11,8%	11,7%	12,8%
Harnwegsinfekt	23,5%	10,3%	8,8%
Varizen ab 2 Kreuz	17,7%	5,9%	6,6%
Anaemie unter 12g% Hb	17,7%	11,7%	21,4%
Abortus imminens	17,7%	12,1%	6,6%
Shirodkar	-	2,5%	1,2%
Schwangerschaftsdauer	285 Tage	277 Tage	280 Tage
Zwillinge	-	0,9%	1,0%
Geburts OP	23,1%	23,5%	20,0%
Sectio	6,3%	6,3%	6,4%
vakuum	-	13,3%	9,6%
Bracht	6,3%	2,2%	2,2%
Einleitungen	17,7%	24,5%	19,2%
Perinatale Mortalität	-	1,2%	0,8%
Geburtsgewicht	3141g	3341g	3385g
Frühgeburten	4,7%	4,7%	5,2%
Iktus neonatorum	5,8%	4,9%	3,8%
Mißbildungen	11,8%	4,4%	4,0%

Tabelle 11

Vergleich von Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Zustand des Kindes zwischen dem Gesamtkollektiv und der "Pillenfehlergruppe".

Dabei wurden sämtliche Kinder der "Pillenfehlergruppe" gesund entlassen. Die Mißbildungen waren geringer Art.

Die oben angegebenen Ergebnisse können nicht auf ihre statistische Signifikanz geprüft werden, da die beiden Gruppen von zu unterschiedlicher Größe sind. Zumindest kann man mit den oben angegebenen Ergebnissen die allgemein gültige Meinung, daß die im ersten Trimenon versehentlich eingenommenen Ovulationshemmer keinen Einfluß auf die nachfolgende Schwangerschaft haben, nicht widerlegen.

Aus unserem Kollektiv wurden 3 Frauen bekannt, deren Blutungen in der ersten Schwangerschaftshälfte auf

einen Abtreibungsversuch mit Duogynon zurückzuführen waren. Davon war eine Beckenendlage, zwei Kinder wurden mit einer Sectio caesaris, eines mit einer Vakuumentextraktion entbunden. Die Geburtsgewichte betrugen 2440, 3420 und 2550 g. Bei keinem der Kinder wurde eine Abnormalität festgestellt.

2. Diskussion der Gruppe, die sofort nach Absetzen der Pille schwanger wurde.

"Für eine zeitlich begrenzte Anwendung der Empfängnisverhütung gibt es neuerdings auch eine medizinische Indikation im Interesse des Kindes: Infolge von Eibettstörungen ist die Quote an Aborten, Mißbildungen und Frühgeburten erhöht, wenn der Abstand zwischen der vorausgegangenen Geburt und der folgenden Konzeption weniger als 6 Monate beträgt. Amerikanische Autoren fanden eine minimale Gefährdung von Mutter und Frucht erst bei einem Geburtenabstand von wenigstens zwei Jahren (DOUGLAS)" (DÖRING). Einen Anstieg von schweren Entwicklungsabnormalitäten beobachteten auch BETTY, POLAND et al. dann, wenn die Empfängnis innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Ovulationshemmer lag. Diese schweren Abnormalitäten waren immer tödlich und führten zu einem Abort. EICHHORN berichtet dagegen von 35 Frauen der von ihm untersuchten Gruppe, die unmittelbar nach Absetzen der hormonalen Kontrazeption schwanger wurden und bei denen bisher kein signifikanter Anstieg der Mißbildungsrate feststellbar war. In unserem Patientengut waren es 20,53% der Frauen, die unmittelbar nach Absetzen der Ovulationshemmer schwanger wurden. Ein Vergleich zwischen dieser Gruppe und dem Gesamtkollektiv soll im Folgenden dargestellt werden.

	Nullgruppe n=200	Gesamt- kollektiv n=1000	Kontroll- gruppe n=500
Hochdruck 140/90	6,0%	11,7%	12,8%
Harnwegsinfekt	11,0%	10,3%	8,8%
Varizen ab 2 Kreuz	6,5 %	5,9%	6,6%
Anaemie unter 12g% Hb	9,0%	11,7%	21,4%
Abortus imminens	7,5%	12,1%	6,6%
Shirodkar	2,0%	2,5%	1,2%
Schwangerschaftsdauer	282 Tage	277 Tage	280 Tage
Zwillinge	1,0%	0,9%	1,0%
Geburts OP	18,5%	23,5%	20,0%
Sectio	6,5%	6,3%	6,4%
Vakuum	10,5%	13,3%	9,6%
Bracht	1,5%	2,2%	2,2%
Einleitungen	19,0%	24,5%	19,2%
Perinatale Mortalität	0,5%	1,2%	0,8%
Geburtsgewicht	3247g	3341g	3385g
Frühgeburten	5,0%	4,7%	5,2%
Ikterus neonat.	3,5%	4,9%	3,8%
Mißbildungen	4,0%	4,4%	4,0%
Lageanomalien	3,5%	4,7%	4,8%
Durchschnittliche Dauer der Pilleneinnahme	26 Monate	27,2 Monate	
Durchschnittlicher Ab- stand von letzter Pille zu letzter Periode	0	5,1 Monate	

Tabelle 12

Vergleich zwischen Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Zustand des Kindes zwischen dem Gesamtkollektiv und der Gruppe, die sofort nach Absetzen der Pille schwanger wurde.

Die oben angegebenen Werte sind unauffällig. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen der sogenannten "Nullgruppe" und dem Gesamtkollektiv derer, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben. Die Häufigkeit der Aborte, Frühgeburten, perinatalen Mortalität und Mißbildungen sind in der "Nullgruppe" jeweils nur um so wenig geringer als im Gesamtkollektiv, daß wir daraus keine Rückschlüsse ziehen können. So läßt sich zusammenfassend lediglich sagen, daß sich aus unseren Berechnungen kein Hinweis für eine Beeinflussung einer nachfolgenden Schwangerschaft und den Zustand des Kindes durch die Tatsache ergibt, daß sofort nach dem Absetzen der Ovulationshemmer eine Schwangerschaft eintritt. Eine längere Beobachtung der Kinder wäre jedoch für eine klare Aussage unbedingt notwendig.

3. Diskussion der Gruppe, die die Ovulationshemmer 60 Monate und mehr eingenommen haben.

In der Beurteilung der Langzeitwirkung von Ovulationshemmern ist man weitgehend auf Hypothesen angewiesen. Der an Beagle-Hündinnen 1970 nach Langzeitanwendung von Kontrazeptiva beobachtete Effekt, daß vermehrt Mammaknoten auftraten, wird sehr bezweifelt, da bei dieser Rasse auch ohne Hormonbehandlung in fortgeschrittenem Alter Mammaknoten festgestellt wurden (HALLER).

	60-iger- gruppe n=54	Gesamt- kollektiv n=1000	Kontroll- gruppe n=500
Hochdruck 140/90	7,4%	11,7%	12,8%
Harnwegsinfekt	9,3%	10,3%	8,8%
Varizen ab 2 Kreuz	1,9%	5,9%	6,6%
Anaemie unter 12g% Hb	16,7%	11,7%	21,4%
Abortus imminens	12,1%	12,1%	6,6%
Shirodkar	1,9%	2,5%	1,2%
Schwangerschaftsdauer	282 Tage	277 Tage	280 Tage
Zwillinge	1,9%	0,9%	1,0%
Geburts OP	16,7%	23,5%	20,0%
Sectio	3,7%	6,3%	6,4%
Vakuum	13,0%	13,3%	9,6%
Bracht	0	2,2%	2,2%
Einleitungen	22,2%	24,5%	19,2%
Lageanomalien	1,9%	4,7%	4,8%
Perinatale Mortalität	0	1,2%	0,8%
Frühgeburten	9,0%	4,7%	5,2%
Geburtsgewicht	3192g	3341 g	3385g
Mißbildungen	5,6%	4,4%	4,0%
Ikterus neonatorum	1,9%	4,9%	3,8%

Tabelle 13

Vergleich zwischen Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Zustand des Kindes zwischen dem Gesamtkollektiv und der Gruppe, die die Pille länger als 60 Monate eingenommen hatte.

Einen Rückschluß auf die Ovulationshemmer, die bekanntlich einen schwangerschaftsähnlichen Zustand verursachen, glaubt man von jenen Frauen ziehen zu können, die während ca. 15 Jahren ununterbrochen schwanger waren. Bei diesen Frauen ergab sich keine überdurchschnittliche Häufung gynaekologischer Probleme. Sie hatten sehr schnell wieder ovulatorische Zyklen.

Um einen etwaigen Einfluß der Langzeitbehandlung mit Ovulationshemmern auf die Schwangerschaft, den Geburtsverlauf und Zustand des Kindes nach der Geburt feststellen zu können, faßten wir diejenigen Patientinnen, die die Pille 60 Monate und länger eingenommen haben, zu einer Sondergruppe zusammen, wobei die längste verzeichnete Einnahmedauer 120 Monate betrug. Hier muß jedoch vermerkt werden, daß etwaige "Pillenpausen" nicht in die Statistik eingingen. Leider haben wir nur, wie bereits erwähnt, bei 592 Patientinnen genaue Angaben über die Dauer der Pilleneinnahme. Wir wählten also diejenigen, die die Ovulationshemmer länger als 60 Monate einnahmen aus dem Kollektiv dieser 592 aus und stellten sie dem Kollektiv sämtlicher Pillenpatientinnen gegenüber. Auffallend war die unterschiedliche Häufigkeit der Mißbildungen von 5,6 in der "60-iger Gruppe" zu 4,4% in der "Pillengruppe". Auch die Frühgeburtenrate war mit 9,0 zu 4,7% im Gesamtkollektiv deutlich erhöht. Bei den Anaemien ($Hb < 12 \text{ g\%}$) bestand ein Unterschied von 5% (16,7:11,7%) zugunsten der "60-iger Gruppe".

Ein Einfluß der langen Einnahme von oralen Kontrazeptiva kann nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassung:

Meine statistischen Erhebungen erstreckten sich auf 1000 Frauen, die nach der Anwendung oraler Kontrazeptiva schwanger geworden sind und auf eine Kontrollgruppe von 500 Frauen ohne Pillenanwendung aus dem gleichen Kollektiv. Beide Gruppen stammen aus einem Grundkollektiv von 11026 in den Jahren 1965-1976 in der Schwangerschaft betreuten Frauen.

Zusammengefaßt kam ich zu folgenden Ergebnissen:

1. Es besteht kein Anhalt für die Annahme, nach der Anwendung von Ovulationshemmern sei bei einer Frau die Fruchtbarkeit vermindert. Nach dem Absetzen der Pille dauerte es durchschnittlich 5,2 Monate bis wieder eine Schwangerschaft eingetreten war. Unterschiede fand man in Abhängigkeit vom Lebensalter: 227 Frauen mit einem Lebensalter von 30 und darüber brauchten bis zum Eintritt einer Schwangerschaft durchschnittlich 7,1 Monate nach dem Absetzen der oralen Kontrazeptiva. Dabei handelt es sich nicht um einen Pillen-Effekt, sondern um die Auswirkungen des erhöhten Lebensalters.

2. Der Schwangerschaftsverlauf zeigte Unterschiede unter den verschiedenen Kollektiven. Die Häufigkeit einer Spätgestose war in der Gruppe der Pillenbenutzerinnen mit 3,1% gegenüber der Kontrollgruppe mit 4,4% leicht vermindert.

Die Anemiequote war bei den Pillenbenutzerinnen mit 11,7 % (Hb 12 g% und weniger) signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe mit 21,4%. Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß auch bei nicht schwangeren Pillenbenutzerinnen eine Anaemie signifikant seltener ist als bei Frauen ohne Pille (9,2% gegen 12,2% in der Studie "Oral Contraceptives and Health").

Die Häufigkeit eines Harnwegsinfektes war in beiden Kollektiven statistisch identisch (5% gegen 4,8%).

Der Unterschied in der Häufigkeit einer Varikosis ist mit 29,2% gegen 31,8% nicht signifikant.

Blutungen in der Schwangerschaft im Sinne eines Abortus imminens waren in der Gruppe der Pillenbenutzerinnen signifikant häufiger (12,1%) als in der Kontrollgruppe (6,6%).

Zur Frage der Abortquote kann leider nicht Stellung genommen werden, weil in dem bearbeiteten Kollektiv die Patientinnen nicht vom Anfang der Schwangerschaft an kontrolliert wurden.

3. Der Geburtsverlauf zeigt nur geringe Unterschiede.

Die Häufigkeit eines vorzeitigen Blasensprunges war identisch (3,5% gegen 4,2%). Desgleichen die Häufigkeit einer Plazenta adhaerens (1,5% gegen 1,2%).

Bei den Pillenbenutzerinnen mußte die Geburt häufiger eingeleitet werden (24,5%) als bei der Kontrollgruppe. (19,2%).

Die Häufigkeit einer manuellen Plazentalösung war nicht unterschiedlich (0,9% gegen 0,8%).

Die Sectiofrequenz war identisch (6,3% gegen 6,4%).

Einen signifikanten Unterschied fand man nur bei der Vakuum-Frequenz mit 13,3% gegen 9,6%. Lageanomalien waren in beiden Kollektiven gleich häufig (4,7% gegen 4,8%).

4. Neugeborenes. Hier ist zunächst interessant, daß entgegen einer weit verbreiteten Meinung die Häufigkeit einer Zwillingsgeburt nach Pillenanwendung nicht erhöht ist (0,9% gegen 1,0%). Die Geburtsgewichte waren statistisch identisch (3341 g gegen 3385 g)

Wichtig erscheint die Feststellung, daß die Frühgeburtenquote nicht erhöht, sondern eher ein wenig erniedrigt war (4,7% gegen 5,2%). Die Mißbildungsquote war mit 4,4 gegen 3,8% ebenfalls die gleiche. Die Morbidität, gemessen an der Häufigkeit der Verlegung von Kindern in die Kinderabteilung, zeigte keine Unterschiede in beiden Kollektiven (3,5% gegen 3,2%).

Sehr wichtig ist die Feststellung, daß die perinatale Kindersterblichkeit der Kinder mit mehr als 1000 g Geburtsgewicht keine statistischen Unterschiede aufwies (1,2% gegen 0,8%).

5. Im Wochenbett zeigten sich ebenfalls nur geringe Unterschiede. Die Häufigkeit von Fieber im Wochenbett war praktisch identisch (0,8% gegen 1,2%). Ebenfalls die Häufigkeit der verzögerten Rückbildung des Uterus mit 11,6 gegen 9,4%. Den einzigen signifikanten Unterschied bringt die Wochenbettsanämie mit 14,9% bei den Pillenbenutzerinnen und 9,4% bei den Kontrollen.

6. Von Interesse ist als Sondergruppe ein Kollektiv von 200 Frauen, bei denen die Konzeption unmittelbar nach dem Absetzen der Pille eingetreten ist. Die perinatale Mortalität beträgt hier 0,5% gegen 1,2% in der ganzen Pillengruppe und 0,8 in der Kontrollgruppe. Die Frühgeburtenquote betrug hier 5,0% gegen 4,7% beziehungsweise 5,2% bei den Kontrollen. Die Mißbildungsquote war mit 4,0% leicht erniedrigt gegen 4,4% in der gesamten Pillengruppe und 4,0 bei den Kontrollen.

7. Als weitere Sondergruppe wurden 54 Frauen zusammengefasst, die länger als 5 Jahre hintereinander orale Kontrazeptiva benutzt hatten. Ein nennenswerter Unterschied war eine Erhöhung der Frühgeburtenquote mit 9,0% gegen 4,7 bei der ganzen Pillengruppe und 5,2% bei der Kontrollgruppe.

Außerdem traten in dieser Sondergruppe 5,6% Mißbildungen auf im Gegensatz zu 4,4% der ganzen Pillengruppe und 4,0% bei der Kontrollgruppe.

Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

	Pillengruppe n=1000	Kontrollgruppe n=500
Durchschnittsalter	26,6 Jahre	26,0 Jahre
Anzahl der Erstgebärenden	50,2%	48,6%
Durchschnittsalter der Erstgebärenden	25,4 Jahre	24,6 Jahre
Durchschnittliche Dauer der Pilleneinnahme	27,2 Monate	
Durchschnittlicher Abstand von der letzten Pillenein- nahme zu letzten Periode	5,1 Monate	
Durchschnittliche Schwanger- schaftsdauer	277,6Tage	280,7Tage
Gewichtszunahme während der Schwangerschaft < 15kg	12,0 %	14,2 %
Durchschnittliche Gewichts- zunahme während der Schwanger- schaft	11,5 kg	11,4 kg
Gestosen	3,1%	4,4%
Glukose im Urin mehr als 55 mmol/l	2,0%	2,0%
PAP-Smear I und II	99,2%	99,3%
Harnwegsinfekt	10,3%	8,8%
Anaemie Hb unter 12 g%	11,7%	21,4%
Varizen	5,7%	6,6%
Thrombosen		
während Schwangerschaft	0,1%	0,8%
während Wochenbett	0,2%	0,2%
Abortus imminens	12,1%	6,6%
Shirodkar	2,5%	1,2%
Vorzeitiger Blasensprung	3,5%	4,2%
Geburtseinleitung	24,5%	19,2%
Plazentaanomalien	2,2%	1,6%
Geburtshilfliche Operationen	23,1%	20,0%
Sectiones	6,3%	6,4%
Vakuumextraktionen	13,3%	9,6%
Bracht'sche Manualentwicklung	2,2%	2,2%
Spiegelentbindung	0,2%	1,0%
Zangenentbindung	0,2%	0,4%

	Fillengruppe n=1000	Kontrollgruppe n=500
Lageanomalien	4,7%	4,8%
Zwillinge	0,9%	1,0%
Durchschnittliches Geburtsgewicht	3341 g	3385,5g
Frühgeburten	4,7%	5,2%
Mißbildungen	4,4%	4,0%
Perinatale Mortalität	1,2%	0,8%
Ikterus neonatorum	4,9%	3,8%
Verzögerte Rückbildung	11,6%	9,4%
Lochialstau	3,1%	1,0%
Soarvulvitis im Wochenbett	2,3%	0,6%
Fieber im Wochenbett	0,8%	1,2%

Tabelle 14

Bringt eine Zusammenstellung sämtlicher Ergebnisse mit Ausnahme der Sondergruppen. Die einzelnen Werte werden in den entsprechenden Kapiteln abgehandelt (siehe Inhaltsverzeichnis)

Literatur

- 1) BANKS, A.L., R.N., RUTHERFORD, W.A. COBURN:
Pregnancy and progeny after use of Progestin-
like substances for contraception. Obstet.
Gynec. 26 (1965) 760
- 2) BERG, Dietrich: Schwangerschaft und Perinatologie
Thieme, 1. Aufl. Stuttgart 1972
- 3) H. WARNECKE, W.: Langzeitbehandlung mit Ovulations-
hemmern. Med. Klin. 62 (1967) 1835
- 4) CAM, D.H., BATEMAN, J., MURRAY, A.:
Analysis of Data from Abortuses which failed to
grow in culture. Obstet. Gynec. 28 (1966) 611
- 5) DEGENHARDT, K.H.
Langzeitnebenwirkungen von Ovulationshemmern.
Genetische Aspekte (Tagungsbericht) Geburtsh.
u. Frauenheilk. (1970) 177
- 6) DÖRING, G.K.:
Empfängnisverhütung. 6. Auflage Thieme Stuttgart
1975
- 7) DÖRING, G.K.:
Ovulationshemmer und Krampfadern. Selektia 22
(1967) 1622
- 8) DÖRING, G.K.:
Pro und contra Ovulationshemmung durch die "Pille"
Fortschr. Med. 82 (1964) 701
- 9) DRILL, V.A., D.W., CALHOUN:
Oral Contraceptives and thromboembolic Disease.
J. amer. med. Ass. 206 (1968) 77
- 10) DURAND-WEVER, A.M.:
Empfängnisverhütung nicht Ursache von Mißbildungen.
Ärztl. Mitt. 56 (1959) 1230
- 11) EICHHORN, K.H., W. CAROL, A. HEINE, G. KLINGER:
Beitrag zum Nachweis der Unbedenklichkeit hormonaler
Kontrazeptiva. Zbl. Gynäk. 97 (1975) 481
- 12) GENESIOUS, H.:
Empfängnisverhütung. Urban & Schwarzenberg, 3. Aufl.
München 1970
- 13) GIROTTI, M., HAUSER, G.A.:
Die intramuskuläre hormonelle Antikonception.
Therapeut. Umschau 27 (1970) 671

- 14) GOLDZIEHER, J.W., L.E. MOSES, E. AVERKIN, C.SCHEEL,
B.Z. TABER:
A placebo controlled doubleblind crossover investigation of the side-effects attributed to oral contraceptives. Fertil. and Steril. 22 (1971) 609
- 15) GUHR, O.:
Kolposkopische, zytologische und histologische Portiobefunde unter ovulationshemmender Medikation. Münch. Med. Wschr. 107 (1965) 485
- 16) HALLER, J. :
Ovulationshemmung durch Hormone. 3.Aufl. Thieme Stuttgart 1971
- 17) HALLER, J. :
Hormontherapie während der Gravidität. Deut. Ärzteblatt 14 (1974) 1013
- 18) HAUSER, G.A., V. SCHUBIGER:
Nebenerscheinungen der ovulationshemmenden Präparate Arch. Gynäk. 202 (1964) 175
- 19) HUNSTEIN, W. :
Langzeitnebenwirkungen von Ovulationshemmern. Intern-medizinische Aspekte. (Tagungsberichte) Geburtsh. u. Frauenheilk. (1970) 178
- 20) INMAN, W.H.W., VESSEY, M.P., WESTERHOLM, B., ENGELUND, A.:
Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. Brit. med. J. 1970 II, 203
- 21) KERN, G.:
Gynaekologie. Ein kurzgefaßtes Lehrbuch. Thieme 1.Aufl. Stuttgart 1970
- 22) KNÖRR, K., B.HAAS:
Zytogenetische Untersuchungen bei Einnahme von Ovulationshemmern (Tagungsbericht) Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 177
- 23) KREYBIG v.:
Entstehung von Mißbildungen. De Gruyter München(1975)
- 24) LAURITZEN, C. :
Ovulationshemmer und Krampfadern. Selekt 22 (1967) 1622
- 25) LEVY, E.P., A. COHEN, F.C. FRASER:
Hormone Treatment During Pregnancy and Congenital Heart Defects. The Lancet 17 (1973) 611

- 26) LUDWIG, H. :
Ovulationshemmer und Varizen, Selecta 22
(1967) 1627
- 27) MARTIUS, H.:
Lehrbuch der Geburtshilfe, Thieme Stuttgart
1971
- 28) Mc. DONOUGH, P.G.:
Clinical Management of Side Reactions to Oral
Contraceptives. The Searle Library Cihcago 1973
- 29) MEARS, E.:
Fertility Following Inhibition of Ovulation Is
there a Rebound Phenomenon in Women. 1. Euro-
päischer Sterilitätskongress, Venedig 1967
- 30) MEDICAL RESEARCH COUNCIL:
Risk of thromboembolic disease in women takin oral
contraceptives. Brit.med. J 5548 (1967), 355
- 31) MÜLLER-RABE, H.D.:
Kritische Stellungnahme zur Frage der kanzerogenen
Wirkung der Ovulationshemmer. Inaug.-Diss. München
1972
- 32) NETZER, A.:
Schwangerschaftsverlauf und Zustand des Kindes nach
Anwendung von Ovulationshemmern. Inaug.-Diss.
München 1975
- 33) NOVA, J., A.H. , NORA:
Birth defects and oral Contraceptives. The Lancet
28 (1973) 941
- 34) PETERSEN, P.L., CASPARIS:
Psychiatrische Untersuchungen bei oralen Kontrazep-
tiva . Praxis (Bern) 58 (1969) 267
- 35) PETERSON, W.F.:
Pergnancy Following oral Contraceptive Therapie
Obstet. an Gynaec. 34 (1969) 363
- 36) PETERSEN, P.L., CASPARIS:
Psychatrische Untersuchungen bei oralen Kontra-
zeptiva. Praxis 9 (1969) 267
- 37) POLAND, B.J., K.A. ASH:
The influence of recent use of an oral contraceptive
on early intrauterine development. Am. J. Obstet
Gynaec. 116 (1973) 1138

- 38) PSCHYREMBEL, W.:
Klinisches Wörterbuch. De Gruyter Berlin (1969)
- 39) PSCHYREMBEL, W.:
Praktische Geburtshilfe. De Gruyter Berlin (1967)
- 40) REINICKE, L., DAPUNT, O.:
Vitaminstoffwechsel und Kontrazeptiva. Geburtsh.
u.Frauenheilk. 33 (1973) 503
- 41) RICE-WRAY, E.:
Oral contraception in Latin America. Int. Sem.
Physiol. Rep. Bombay 1963
- 42) RICE-WRAY, E., S. CORREN, H. GASTELLUM:
Erfahrungen mit dem oralen Kontrazeptivum Anovlar
Med.Klinik 61 (1966) 959
- 43) ROBINSON, S.C.:
Pregnancy outcome following oral ceontraceptives.
Amer. J.Obstet.Gynaec. 109 (1971) 354
- 44) SCHAICH, KÖHLER, SCHWEIZER, WEGNER:
Statistik II, Springer München (1975)
- 45) SCHLEGELMILCH, H. :
Erfahrungen bei der Anwendung von Eugynon
- 46) SCHMIDT-MATTHIESEN:
Gynaekologie und Geburtshilfe.Schattauer Stuttgart
(1975)
- 47) SCHNELL:
Zytologie und Mikrobiologie der Vagina. Wissen-
schaftsverlag Köln (1973)
- 48) SOOST, H.J., :
Hat die langdauernde Gabe von Ovulationshemmern
einen Einfluss auf die Entstehung atypischer
Veränderungen am Gebärmutterhalsepithel?. Arch.
Gynäk. 204 (1967) 44
- 49) TAUSK, M.:
Pharmakologie der Hormone. Thieme, Stuttgart 1970
- 50) UFER, J.:
Hormontherapie in der Frauenheilkunde. De Gruyter
Berlin 1972
- 51) UHLIG, H.:
Fehlbildungen nach Follikelhormonen beim Menschen
Geburtsh. u.Frauenheilk. 19 (1959) 346

- 52) VESSEY, M.F., R. DOLL:
Investigation of relation between use of oral
Contraceptives and thromboembolic disease.
Brit.med.J. 5599 (1968), 199
- 53) WATTS, G.F., A.W. DIDDLE, W.H. GARDNER, P.J.
WILLIAMSON:
Pregnancy following withdrawal from oral
Contraceptiva measures. Amer. J.Obstet Gynec.
90 (1964) 401
- 54) WOODS, J.W.:
Oral contraceptives and Hypertension.Lancet
1967/II 653
- 55) WORLD HEALTH ORGANISATION:
Clinical Aspects of oral gestagens. Wld. Hlth.
Org.techn. Rep.Ser. (1966) 326
- 56) WORLD HEALTH ORGANISATION:
Hormonal steroids in contraception. Wld.Hlth.Org.
techn.Rep. Ser. (1968) 386

LEBENS LAUF

12.7.1947	in München als Sohn des Dr. Walter Fresenius und der Dr. Ilse Fresenius geboren
1953	Eintritt in die Volksschule Rottach-Egern am Tegernsee
1958	Aufnahmeprüfung und ein Jahr Schulzeit am Regensburger Dom- gymnasium
1959 - 1969	Schulzeit am Neusprachlichen Gymnasium Landheim Schondorf am Ammersee
1969	Abitur im Landheim Schondorf
1969 - 1975	Studium der Human-Medizin an der Universität München
1975	Staatsexamen in Medizin in München
1975 - 1976	Medizinalassistent im Kreis- krankenhaus Tegernsee und im Klinikum Rechts der Isar
seit 1.10.1976	Assistenzarzt an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Tegernsee

